



Sara Filipa Isidoro da Purificação

Licenciado em Química Aplicada

Estudos sintéticos para preparação de compostos azaindólicos e indólicos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Química Bioorgânica

Orientador: Doutora Maria Manuel B. Marques
Investigadora Auxiliar, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Doutora Paula Cristina S. Branco
Arguente: Doutora Marta Cristina P. C. Corvo
Vogal: Doutora Maria Manuel M. S. B. Marques



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Outubro de 2016



Sara Filipa Isidoro da Purificação

Licenciada em Química Aplicada

Estudos sintéticos para preparação de compostos azandólicos e indólicos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Química Bioorgânica

Orientador: Doutora Maria Manuel B. Marques
Investigadora Auxiliar, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Doutora Paula Cristina S. Branco
Arguente: Doutora Marta Cristina P. C. Corvo
Vogal: Doutora Maria Manuel M. S. B. Marques



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Outubro de 2016

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

A todas as pessoas que contribuíram para que a realização deste projecto fosse possível e que me acompanharam ao longo destes últimos anos, o meu mais sincero obrigado.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha orientadora Doutora Maria Manuel Marques, por todo o apoio, ajuda e paciência prestada ao longo de toda esta dissertação. Foi um enorme prazer trabalhar com alguém que nos transmite tanto gosto e dedicação por aquilo que faz e que nos motiva dia após dia para sermos melhores. Foi um privilégio trabalhar ao lado de alguém que nos transmite tanto conhecimento e sabedoria. É de salientar que sem a sua orientação, todo este trabalho não teria sido possível. Um enorme obrigado!

À rede de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química FCT-UNL, especialmente à Ana Teresa, pela simpatia e por vezes rapidez com que realizava o processamento dos espectros.

Ao laboratório de análises, por todas as vezes que desmontavam o equipamento para me encher o balão de oxigénio, bem como por todos os outros serviços prestados.

À Marina Pires, um obrigado especial! Além de amiga, praticamente co-orientadora. Incansável, em tudo! Desde a recepção no laboratório, ao esclarecimento de procedimentos básicos, às ajudas vezes sem fim. Uma peça fundamental na realização deste trabalho.

À equipa da qual fazia parte, mais precisamente, Fausto Queda, Cátia Santos, Diogo Poeira e Luísa Carvalho, um obrigado pela forma fantástica com que me integraram no grupo.

A todas as pessoas que trabalharam comigo, directa ou indirectamente, nomeadamente ao laboratório 202 e 205, FCT-UNL, um grande obrigado. Pela diversão, pelas conversas, pelas distrações nas horas mais complicadas e sobretudo pelo ambiente espectacular de trabalho que se vive ali todos os dias.

Gostaria de agradecer ao meu namorado Miguel Monteiro, pelo apoio e paciência demonstrada ao longo desta jornada. As palavras de motivação e de encorajamento, bem como toda a força que me tem dado, têm sido essenciais para que tudo corra da forma mais simples possível.

Não posso deixar de agradecer, a um grande amigo que a faculdade me deu, Edgar Teixeira. Amigo como poucos, amigo dos bons e maus momentos. Tem sido fundamental ao longo destes 5 anos, para que tudo corresse da melhor maneira. Não tenho dúvida que será um amigo para a vida. Ao falar no Edgar Teixeira, não posso deixar de mencionar a minha prima Ana Guida, que os dois em conjunto conseguiram fazer com que as horas de maior aperto, se tornassem muito mais divertidas.

Às minhas amigas fora da faculdade, Sara Pedro e Lara Veríssimo, obrigado por estarem sempre presentes, e sempre dispostas a um jantar e a uma saída quando as coisas não eram tão fáceis e simples como eu julgava ser.

A toda a minha família um obrigado do tamanho do mundo, sem vocês não seria o que sou hoje. Aos meus pais, obrigado por todo o esforço que fizeram em conjunto para me proporcionar esta oportunidade. Ao meu pai que embora a tantos quilómetros de distância, esteve sempre tão presente. À minha mãe pela paciência que tinha e continua a ter, por todo o

apoio e força que me dá todos os dias. Ao meu irmão que tenta fazer com que eu seja uma pessoa melhor todos os dias, motivando-me e fazendo de mim uma lutadora com capacidade de ultrapassar todos os obstáculos. À minha avó, que infelizmente não conseguiu ver o terminar desta etapa, mas que certamente estaria orgulhosa, como sempre, e a quem dedico esta dissertação.

Obrigado a todos, a todos do fundo do coração!

Resumo

Os compostos orgânicos heterocíclicos constituem uma importante classe de compostos, fazendo parte integrante da estrutura de inúmeros fármacos disponíveis comercialmente. Este facto é um reflexo do papel central que o núcleo heterocíclico tem no desenho de fármacos, pois funciona como uma ferramenta para controlar e melhorar as propriedades farmacológicas, farmacocinéticas, toxicológicas e físico-químicas dos candidatos a fármacos e em última instância dos fármacos. Os azaindoles pertencem a esta classe, e são bioisosteres do núcleo de indole, uma estrutura privilegiada em química medicinal.

Os azaindoles possuem um anel de piridina e um anel de pirrole, fundidos por uma ligação C-C, constituindo núcleos promissores de novos fármacos. A nossa equipa tem vindo a explorar compostos heterocíclicos na procura de novos inibidores da COX-2, em particular compostos indólicos e mais recentemente os azaindoles. Devido à electrodeficiência do anel de piridina, os métodos clássicos de síntese de indoles são pouco eficientes ou não funcionam quando aplicados ao núcleo de azaindole. Por outro lado, os métodos sintéticos para preparação de azaindoles são escassos e os existentes apresentam inúmeras limitações.

Neste projecto foi estudada e desenvolvida uma nova e simples via para a síntese de azaindoles. Esta nova abordagem consistiu numa reacção em cascata envolvendo um acoplamento cruzado C-N e uma reacção de Heck de aminopiridinas halogenadas e brometos de vinilo comerciais, catalisada por paládio. O estudo envolveu a pesquisa das condições reaccionais, tendo-se preparado os quatro isómeros de azaindole, 4-, 5-, 6- e 7-azaindole com rendimentos bons a elevados (máximo 86%). A reactividade de diversas aminopiridinas halogenadas bem como a influência de substituintes no brometo foram analisadas.

Foram ainda preparadas *N*-fenil halo-aminopiridinas com rendimentos bons a excelentes (79 – 99 %) através de reacções de acoplamento cruzado C-N catalisado por paládio e foram investigados diversas abordagens para preparação das *N*-benzil halo-aminopiridinas. O melhor método revelou ser o que envolveu uma aminação redutiva na ausência de ácido acético, tendo-se isolado as aminopiridinas *N*-benziladas com rendimentos moderados a bons (36 - 77%). No entanto, a reacção em cascata, nas condições usadas, funcionou apenas para as aminopiridinas simples.

Estudos preliminares de *docking* conduziram a uma proposta de compostos de azaindole com um determinado padrão de substituição. Uma vez que o azaindole e o indole são dois núcleos muito semelhantes, na segunda parte deste trabalho explorou-se um método de indolização recentemente reportado, para preparação de compostos indólicos com um padrão de substituição análogo ao proposto pelo *docking* para os azaindoles. Desta forma irá realizar-se um estudo da relação estrutura-actividade. Este método envolveu a formação de imina e posterior ciclização oxidativa catalisada por paládio. Foram preparados os indoles **10d** e **10c** com um rendimento de 1% (produto puro) e 62%, respectivamente.

Palavras-chave: Heterociclos, azaindoles, indoles, aminopiridinas, acoplamento cruzado C–N / reacção de Heck, reacções catalisadas por paládio.

Abstract

Heterocyclic organic compounds are an important class of compounds, being part of the structure of numerous commercially available drugs. This is a reflection of the central role that the heterocyclic scaffolds have in drug discovery. The heterocyclic core functions as a tool to monitor and improve the pharmacological properties, pharmacokinetic, toxicological and physico-chemical properties of drug candidates and ultimately of drugs.

The azaindoles belong to this class and are bioisosteres of the indole nucleus, a privileged structure in medicinal chemistry. The azaindoles possess a pyridine ring and a pyrrole ring fused with a C-C bond, forming the promising core for new drugs. Our team has been exploring heterocyclic compounds in the search for new COX-2 inhibitors, particularly indoles and more recently azaindoles. Due to the electronic property of the pyridine ring, classic indole synthesis methods are inefficient or do not work when applied to azaindole core. Moreover, the synthetic methods towards azaindoles, reported to date, are scarce and present several limitations.

In this project a new and simple synthetic route for the synthesis azaindoles has been explored and developed. This new approach consists on a cascade reaction involving a C-N cross-coupling and a Heck reaction of halogenated aminopyridines and commercial vinyl bromides, catalyzed by palladium. The study involved the investigation of the best reaction conditions. The four azaindole isomers have been prepared, 4-, 5-, 6- and 7-azaindole in good to high yields (up to 86%). The reactivity of the various halogenated aminopyridines and the influence of substituents on bromide were also analyzed.

N-phenyl halo-aminopyridines were also prepared in good to excellent yields (up to 99%), via a C-N cross-coupling reaction, catalyzed by palladium. Additionally, various approaches have been investigated for the preparation of *N*-benzyl halo-aminopyridines. The best method involved a reductive amination in the absence of acetic acid, and *N*-benzylated aminopyridines were isolated with moderate to good yields (up to 77%). However, when applied to the cascade reaction, under the conditions tested, only the *N*-free aminopyridines were effective.

Preliminary docking studies proposed several azaindole compounds, with a proper substitution pattern, as promising COX-2 inhibitors. Since azaindole and indole cores are very similar, this project also involved the preparation of the indole analogues. Thus, an indolization method, recently reported for preparation of indole compounds, was explored to prepare indole compounds with a similar pattern to the azaindoles proposed by docking. This method involved the formation of the corresponding imine and subsequent oxidative cyclization, catalyzed by palladium. Indoles **10c** and **10d** were prepared in 1% (pure product) and 62% yield, respectively. The aim is to develop, in a near future, a structure-activity relationship study, with these compounds and others to be prepared.

Keywords: Heterocycles, azaindoles, indoles, aminopyridines, cross coupling C-N/Heck, reactions catalyzed palladium.

Índice

Agradecimentos	V
Resumo.....	VII
Abstract.....	IX
Índice de Figuras	XV
Índice de Esquemas	XVII
Índice de Tabelas	XIX
Abreviaturas e nomenclaturas.....	XXI
I. Introdução.....	1
I. 1 – Inflamação	3
I.1.1 – Cicloxigenase	4
I. 1.1.1 – Inibição das cicloxigenase e NSAID's.....	5
I. 1.2 – Inibidores selectivos da COX-2.....	6
I. 2 – Núcleo azaindólico	8
I. 2.1 – Azaindole vs. indole.....	10
I. 3 – Síntese de indole e de azaindole – Métodos que não envolvem catálise metálica.....	10
I. 3.1 – Síntese de Fischer	11
I. 3.2 – Síntese de Bartoli	12
.....	14
I. 3.3 – Síntese de Reissert	14
I. 3.4 – Síntese de Leimgruber-Batcho	16
I. 3.5 – Síntese de Madelung	17
I. 4 – Síntese azaindole a partir de aminopiridinas – Métodos envolvendo catálise metálica ..	19
I. 4.1 – Acoplamento de Sonogashira	20
I. 4.2 – Reacção de Heck.....	21
.....	22
I. 4.3 – Acoplamento de Suzuki	22
I. 4.4 – Método de Larock	23
I. 4.5 – Método de Lautens.....	24
I. 4.6 – Método de Cacchi	24
II. Discussão de Resultados	27
II. 1 – Objectivos e enquadramento	29
II. 2 – Síntese da azaindoles a partir de aminopiridinas	30
II. 3– Síntese da azaindoles a partir de amino- <i>o</i> -bromo- <i>N</i> -fenilpiridinas	41
II. 4– Síntese da azaindoles a partir de amino- <i>o</i> -bromo- <i>N</i> -benzilpiridinas	47
II. 4.1 – Método A para a <i>N</i> -benzilação de aminopiridinas	48
II. 4.2 – Método B para a <i>N</i> -benzilação de aminopiridinas	49
II. 4.3 – Método C para a <i>N</i> -benzilação de aminopiridinas	53
II. 4.4 – Método D para a <i>N</i> -benzilação de aminopiridinas	54
II. 4.5 – Síntese de azaindole.....	55
II. 5 - Síntese iminas e sequente ciclização oxidativa	56
III. Conclusão e Perspectivas Futuras	73
III. Conclusão	75

III. Perspectivas futuras.....	78
IV. Parte Experimental	81
IV. 1 – Preâmbulo	83
IV. 2 - Procedimento geral para a reacção de <i>N</i> -arilação de amino- <i>o</i> -bromopiridinas.....	84
IV. 2.1 –4-amino-3-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4a).....	84
IV. 2.2 –3-amino-2-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4b).....	85
VI. 2.3 –3-amino-4-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4c).....	85
IV. 2.4 –2-amino-3-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4d).....	86
IV. 3 – Cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino- <i>o</i> -bromo- <i>N</i> -fenilpiridinas.....	86
IV. 3.1 – Procedimento geral para a cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino- <i>o</i> -bromo- <i>N</i> -fenilpiridinas	86
IV. 3.1.1 – Síntese de 1,2-difenil-4-azaindole (5a)	89
IV. 3.1.2 – Síntese de 1,2-difenil-5-azaindole (5b)	90
IV. 3.1.3 – Síntese de 1,2-difenil-6-azaindole (5c)	90
IV. 3.1.4 – Síntese de 1,2-difenil-7-azaindole (5d)	91
IV. 3.1.5 – Síntese de 1,3-difenil-5-azaindole (5e)	91
III. 3.1.6 – Síntese de 1,3-difenil-4-azaindole (5g)	92
IV. 3.1.7 – Síntese de 1-fenil-5-azaindole (5f).....	92
IV. 3.2 – Síntese de 1,2-difenil-4-azaindole (5a)	93
IV. 3.3 – Síntese de 1,3-difenil-4-azaindole (5g).....	93
IV. 4 - Procedimento geral para a cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino- <i>o</i> -bromopiridinas.....	94
IV. 4.1 – Síntese de 2-fenil-4-azaindole (3a)	95
IV. 4.2 – Síntese de 4-azaindole (3f)	95
IV. 4.3 – Síntese de 3-fenil-4-azaindole (3b).....	96
IV. 4.4 – Síntese de 2,3-dimetil-4-azaindole (3c)	96
IV. 4.5 – Síntese de 2-etil-4-azaindole (3d).....	97
III. 4.6 – Síntese de 2-etil-7-azaindole (3e).....	97
IV. 5. – Diferentes métodos para a <i>N</i> -Benzilação de amino- <i>o</i> -bromopiridinas.....	98
IV. 5.1 – Método A.....	98
IV. 5.2 – Método B	99
IV. 5.2.1 – 4-amino-3-bromo- <i>N</i> -benzilpiridina (6a).....	101
IV. 5.2.2 – 3-amino-2-bromo- <i>N</i> -benzilpiridina (6b)	101
IV. 5.3 – Método C	101
IV. 5.4 – Método D.....	102
IV. 6 – Cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino- <i>o</i> -bromo- <i>N</i> -benzilpiridinas.....	103
IV. 6.1 – Procedimento geral para a cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino- <i>o</i> -bromo- <i>N</i> -benzilpiridinas	103
IV. 6.1.1. – Síntese de 1-benzil-2-fenil-5-azaindole (7a).....	105
IV. 6.1.2. – Síntese de 1-benzil-3-fenil-5-azaindole (7b)	105
IV. 6.1.3 – Síntese de 1-benzil-2-fenil-4-azaindole (7c).....	106
IV. 6.1.4 – Síntese de 1-benzil-2-fenil-4-azaindole (7c).....	106
IV. 7 – Síntese iminas e sequente ciclização oxidativa	107
IV. 7.1. – Procedimento geral para síntese de iminas de anilina e sequente ciclização oxidativa	107

IV. 7.1.1. – Síntese de ácido 2-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indole-6-il) acético (10b)	108
IV. 7.1.2. – Síntese de ácido 2-(2-fenil-1 <i>H</i> -indole-6-il) acético (10a)	108
III. 7.1.3. – Síntese de acetato 2-(2-(4-metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indole-6-il) de benzilo (10d)	109
IV. 7.1.4. – Síntese de acetato 2-(2-fenil-1 <i>H</i> -indole-6-il) de benzilo (10c)	110
IV. 7.2 – Estudos sintéticos para preparação de iminas e subsequente ciclização oxidativa a partir de aminopiridinas	111
IV. 7.2.1 – Ensaio por adição sequencial de reagentes em DMSO	111
IV. 7.2.2 – Ensaio <i>one-pot</i>	111
IV. 7.2.3 – Ensaio por adição sequencial de reagentes em tolueno	112
IV. 7.3 – Protecção do ácido carboxílico da anilina	112
IV. 7.3.1 – Síntese de acetato 2-(3-aminofenil) de benzilo (8b)	112
Bibliografia	115
Anexos	121

Índice de Figuras

Figura I- 1- Reacções vascular e celular na inflamação aguda. Adaptado de Robbins Basic Pathology, 2013. ^[4]	3
Figura I- 2- Progressão e resultados da inflamação crónica e aguda. Adaptado de Robbins Basic Pathology, 2013. ^[4]	4
Figura I- 3- Comparação do centro de ligação da COX-1 e COX-2. Adaptado de Rod J. Flower, 2013. ^[19]	5
Figura I- 4- Exemplo de NSAID's.....	6
Figura I- 5- Diferenças estruturais da COX-1 e COX-2, que permite a existência de inibidores selectivos da COX-2. (A) – Inibidores não selectivos que podem actuar em ambas as isoformas. (B) – Os resíduos volumosos da COX-1 impedem o acesso das cadeiras laterais volumosas dos inibidores, sendo por isso selectivos para a COX-2. Adaptado de David L. DeWitt. ^[1]	7
Figura I- 6- Inibidores selectivos da COX-2 : família coxibe's e nimesulide.	8
Figura I- 7- Estrutura da piridina e do 4, 5, 6 e 7-azaindole com o respectivo pKa do ácido conjugado. ^[36]	9
Figura I- 8- Estrutura da Variolina, Meriolina e Meridianina.....	9
Figura I- 9- (A) Estrutura do azaindole. O átomo de azoto pode encontrar-se na posição 4,5,6 ou 7. (B) Estrutura do indole.....	10
 Figura II- 1- Estrutura de azaindole e indole substituídos na posição 1,2 e 3, potenciais inibidores da COX-2, propostos por estudos de docking.	29
Figura II- 2- Estrutura dos ligandos DavePhos e XPhos.	46
Figura II- 3- Ampliação do espectro de protão do composto 10c em baixo e 10d em cima. Representação do sinal correspondente ao protão da posição 4 de ambas as estruturas.	67

Índice de Esquemas

Esquema I- 1- Método geral para a síntese de indole por Fischer. ^[61]	11
Esquema I- 2- Síntese de indole por Fischer, aplicada a síntese de 4- e 6-azaindole. ^[61]	12
Esquema I- 3- Mecanismo da reacção de indolização de Fischer, aplicada à síntese de 4-azaindole.	12
Esquema I- 4- Método geral para a síntese de indole por Bartoli. ^[67]	13
Esquema I- 5- Síntese de Bartoli, aplicada a síntese de 4 e 6-azaindole. ^[68]	13
Esquema I- 6- Mecanismo de Bartoli (síntese de indole) aplicado à síntese de 4-azaindole. ...	14
Esquema I- 7- Método geral para a síntese de indole por Reissert. ^[67]	15
Esquema I- 8- Síntese de indole desenvolvida por Reissert, aplicada à síntese de 6-azaindole. ^[72]	15
Esquema I- 9- Mecanismo da reacção de Reissert (síntese de indole), aplicada à síntese de 6-azaindole.	16
Esquema I- 10- Método geral para a síntese de indole por Leimgruber-Batcho. ^[75]	16
Esquema I- 11- Método geral para a síntese de indole por Madelung. ^[77]	17
Esquema I- 12- Reacção Madelung-Houlihan aplicada à síntese do 2-(<i>terc</i> -butil)-7 e 5-azaindole. ^[81]	18
Esquema I- 13- Mecanismo da reacção de Madelung-Houlihan para a síntese de 7-azaindole.	18
Esquema I- 14- Representação das aproximações descritas para a síntese de azaindole a partir de aminopiridinas (e correspondentes iminas) envolvendo métodos catalisados por paládio.	20
Esquema I- 15- Acoplamento Sonogashira e ciclização para formação de azaindole.	21
Esquema I- 16- Ciclo catalítico para a reacção de Heck.	21
Esquema I- 17- Reacção intramolecular Heck para síntese de azaindole.	22
Esquema I- 18- Acoplamento de Suzuki para síntese de azaindole.	23
Esquema I- 19- Síntese de azaindole via reacção de heteroanulação (heteroannulation) de Larock.	23
Esquema I- 20- Reacção Tandem (ou cascata) C–N e acoplamento de Suzuki para síntese de azaindole.	24
Esquema I- 21- Mecanismo da reacção de Cacchi para a síntese de azaindole.	25
Esquema II- 1- Caminhos sintéticos para a síntese de azaindole.	31
Esquema II- 2- Mecanismo de formação de imina/enamina ^[99] e sequente inserção da mesma no ciclo de Heck, para síntese de azaindole.	32
Esquema II- 3- Mecanismo para aminação de Buchwald-Hartwig de amino-o-bromopiridinas.	42
Esquema II- 4- Síntese de azaindole via reacção cascata acoplamento cruzado C-N/ reacção de Heck a partir de aminopiridina N-ariladas.	45
Esquema II- 5- Mecanismo para a síntese de aminopiridinas N-benziladas através do método A.	48
Esquema II- 6- Mecanismo para a síntese de aminopiridinas N-benziladas através do método B.	49
Esquema II- 7- Esquema geral para o processo de autotransferência de hidrogénio.	53
Esquema II- 8- Método para a N-alquilação de aminas, utilizando a metodologia <i>borrowing-hydrogen</i> catalisada por um metal.	54
Esquema II- 9- Síntese de azaindole via reacção cascata acoplamento cruzado C-N/ reacção de Heck a partir de aminopiridina N-benziladas.	55
Esquema II- 10- Mecanismo reaccional de formação de iminas.	57
Esquema II- 11- Equilíbrio tautomérico imina-enamina.	57
Esquema II- 12- Ciclo redox Pd(II)/Pd(0) proposto por Y. Wei, I. Deb e N. Yoshikai. ^[110]	58
Esquema II- 13- Esquema reaccional para o método A.	59
Esquema II- 14- Esquema reaccional para o método B.	60
Esquema II- 15- Esquema reaccional para o método C.	60
Esquema II- 16- Estruturas de ressonância da 4-amino-2-bromopiridina.	61
Esquema II- 17- Reacção de indolização para preparação dos indoles 10a e 10b via ciclização oxidativa de imina.	62
Esquema II- 18- Mecanismo para protecção do ácido carboxílico do ácido 2-(3-aminofenil) acético.	63
Esquema II- 19- síntese dos indoles 10c e 10d via ciclização oxidativa catalisada por paládio.	65

Esquema II- 20- Fecho de anel através de duas vias distintas.....	65
Esquema III- 1- Abordagens desenvolvidas ao longo da dissertação.	75
Esquema III- 2- Planeamento de trabalho futuro: reacção em cascata envolvendo o acoplamento cruzado C-N/ reacção de Heck catalisada por paládio a partir de <i>N</i> -fenilpiridinas.	78
Esquema III- 3- Planeamento de trabalho futuro: cascata acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck catalisadas por paládio e aminação de Buchwald-Hartwig – reacção passo único.....	78
Esquema III- 4- Planeamento de trabalho futuro: reacção de formação de imina e posterior ciclização oxidativa a partir de aminopiridinas halogenadas.	79

Índice de Tabelas

Tabela II- 1- Apresentação das várias aminopiridinas utilizadas com os respectivos brometos de vinilo.	33
Tabela II- 2- Dados espectroscópicos do composto 3a	35
Tabela II- 3- Dados espectroscópicos do composto 3b	37
Tabela II- 4- Dados espectroscópicos do composto 3c	38
Tabela II- 5- Dados espectroscópicos do composto 3d e 3e	40
Tabela II- 6- Caracterização de amino-o-bromo-N-fenilpiridinas.....	43
Tabela II- 7- Dados do espectro de ^1H RMN do composto 5a	47
Tabela II- 8- Condições da síntese da reacção de <i>N</i> -benzilação.....	50
Tabela II- 9- Dados espectroscópicos dos compostos 6a e 6b	52
Tabela II- 10- Caracterização do composto 7c	56
Tabela II- 11- Caracterização dos compostos 8b	64
Tabela II- 12- Caracterização dos compostos 10c	69
Tabela II- 13- Caracterização dos compostos 10d	70
Tabela IV- 1- Apresentação das várias aminopiridinas ariladas utilizadas com os respectivos brometos de vinilo e ligandos.	88
Tabela IV- 2- Condições da síntese da reacção de <i>N</i> -benzilação.	100
Tabela IV- 3- Apresentação das várias aminopiridinas ariladas utilizadas com os respectivos brometos de vinilo e ligandos.	104

Abreviaturas e nomenclaturas

Ac	Acetilo
Arg	Arginina
c	Concentração
CCD	Cromatografia de camada delgada
CDK	<i>Cyclin-dependent kinases</i>
COX	Cicloxigenase
dba	dibenzilidenoacetona
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMFDMA	Dimetilformamida Dimetilacetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
equiv	Equivalentes
Et	Etilo
Ile	Isoleucina
LDA	di-isopropilamida de lítio
lit.	Literatura
Me	Metilo
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butilo
NSAID's	Fármacos anti-inflamatórios não esteróides
<i>o</i>	<i>orto</i>
Pc	Ftalocianina
P.F.	Ponto fusão
Ph	Fenilo
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAR	Estudos da relação estrutura-actividade
T	Temperatura
ta	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo tetra- <i>n</i> -butil-amina
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultra-violeta
Val	Valina

IV

V_{\max} Absorção máxima

RMN

δ	Desvio químico
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
J	Constante acoplamento
m	Multiplete
s	Singuleto
t	Triplete

I. Introdução

I. 1 – Inflamação

A inflamação é uma reacção biológica para uma homeostasia do tecido afectado, é a resposta mais imediata de defesa a um mau funcionamento do tecido, assim como é utilizada para combater os invasores patogénicos. De entre muitas outras características que distingue a resposta inflamatória das outras defesas aos parasitas, é que esta é inevitável, não tendo o organismo qualquer controlo sobre ela. Existem diversos tipos de inflamação, que são classificados e descritos consoante o seu tipo de gravidade. No seu nível mais básico, a inflamação é um processo destrutivo do tecido que posteriormente envolve o recrutamento de produtos derivados do sangue, tais como proteínas do plasma, fluido e leucócitos, no tecido afectado (**Figura I-1**).^{[2] [3]}

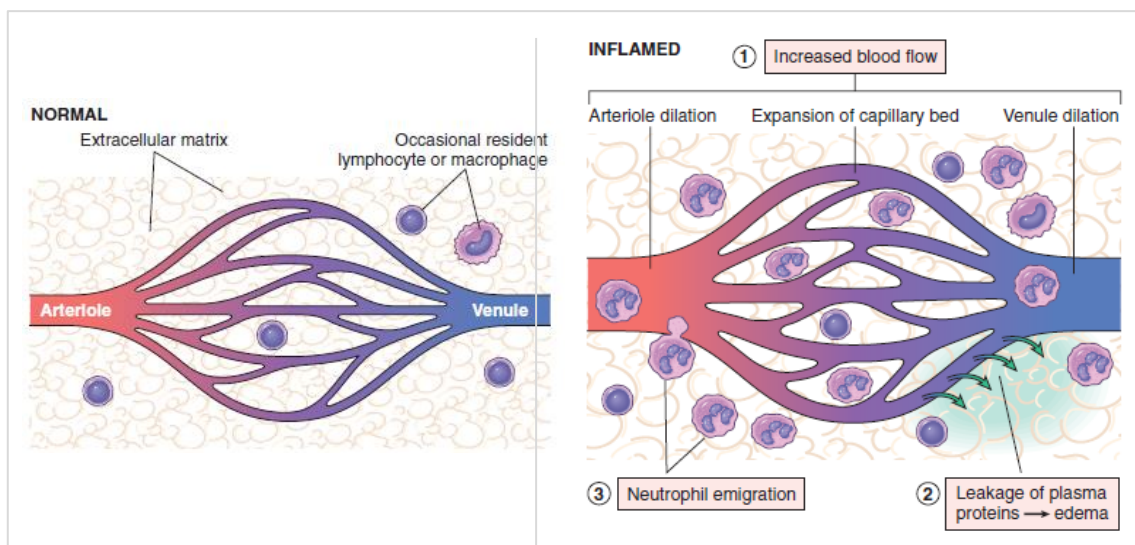


Figura I- 1- Reacções vascular e celular na inflamação aguda. Adaptado de Robbins Basic Pathology, 2013.^[4]

A inflamação pode ser classificada em dois tipos, a inflamação crónica e a inflamação aguda. Embora seja um grande desafio distinguir estes dois tipos de inflamação, é essencial que o seja feito, pois existe grandes diferenças entre elas. Enquanto a inflamação aguda pode ser algo benéfico para a nossa saúde, envolvendo uma resposta bastante rápida com uma recuperação total, a inflamação crónica, pode levar vários anos até à recuperação, fazendo com que o indivíduo fique com graves lesões.^[5]

A inflamação crónica está associada a diversas doenças e perturbações no nosso organismo. Doenças auto-imunes^{[6] [7]}, síndrome metabólica^{[8] [9]}, doenças neuro-degenerativas^[10], cancro^{[11] [12] [13]} e doenças cardiovasculares são alguns exemplos.^{[5] [14]}

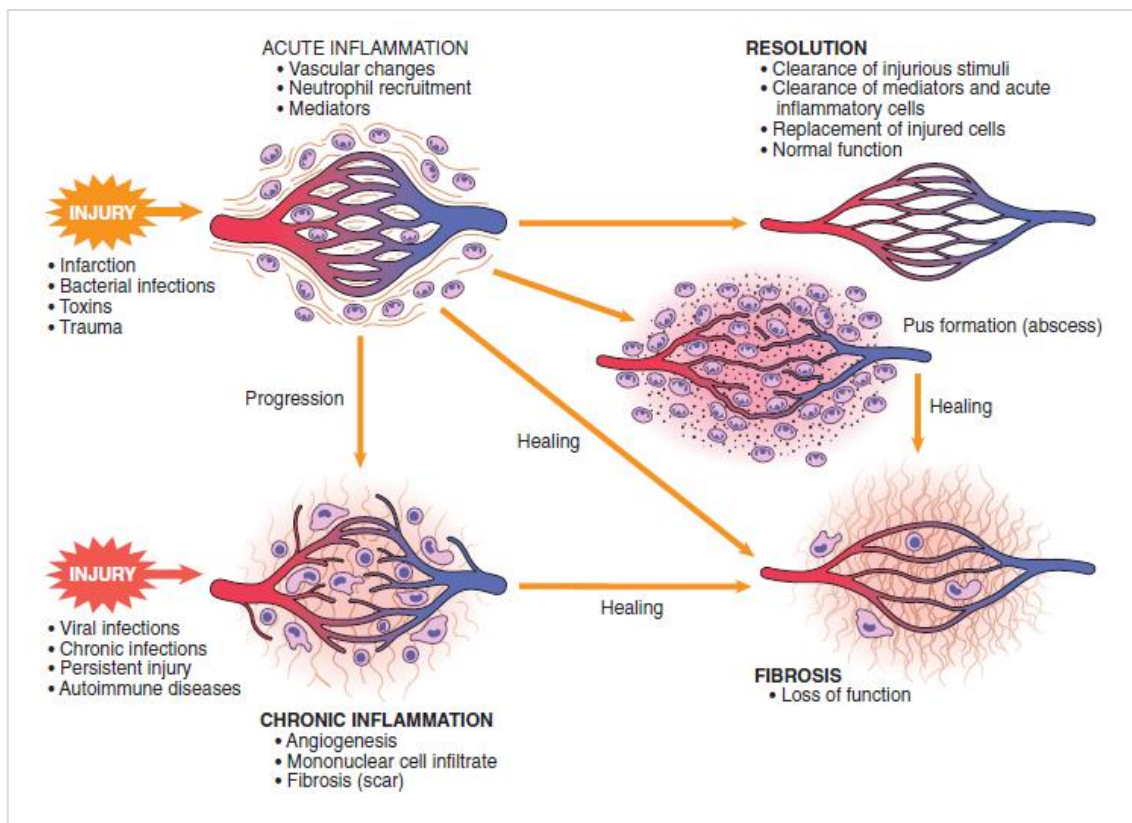


Figura I- 2- Progressão e resultados da inflamação crónica e aguda. Adaptado de Robbins Basic Pathology, 2013. ^[4]

I.1.1 – Cicloxigenase

A cicloxigenase (COX), também conhecida como prostaglandina endoperoxídeo sintase, é uma enzima que tem como função catalisar a síntese da prostaglandina endoperoxídeo a partir do substrato ácido araquidónico. ^[15] As prostaglandinas são compostos lipídicos que estão ligados à resposta anti-inflamatória, como por exemplo, febre, aumento da permeabilidade vascular e edema. ^[16] Tem como função mediar os mecanismos patogénicos assim como mediar funções homeostática. ^{[16] [17]}

A COX tem duas isoformas que são bastantes importantes, a COX-1 e a COX-2. Contudo, foi recentemente descoberta uma terceira isoforma, a COX-3. ^[18] A COX-1 está mais associada à mediação das funções homeostáticas, uma vez que está envolvido na produção de prostaglandinas, fazendo com que este lípido mantenha os seus níveis de concentração. A COX-2 está fortemente envolvido no processo inflamatório, pois a COX-2 é indutivo, sendo expressa apenas no local da inflamação. ^[19]

A COX-1 e a COX-2 possuem duas subunidades idênticas, sendo denominadas de homodímeros, e têm uma massa molecular de aproximadamente 70 kDa por monómero. Apesar das semelhanças entre as duas isoformas, existe uma grande diferença no seu sítio activo. Na COX-1, a posição 523 é uma isoleucina (Ile), enquanto que na COX-2 é uma valina

(Val) (**Figura I-3**). Esta diferença faz com que os sítios activos sejam diferentes, no caso da COX-2, o facto de a Val523 ser menor, permite um melhor acesso ao sítio activo, o que é mais impedido na COX-1 pois a Ile523 é mais volumoso. Contudo, este facto pode ter importantes aplicações na selectividade de alguns inibidores. ^[20]

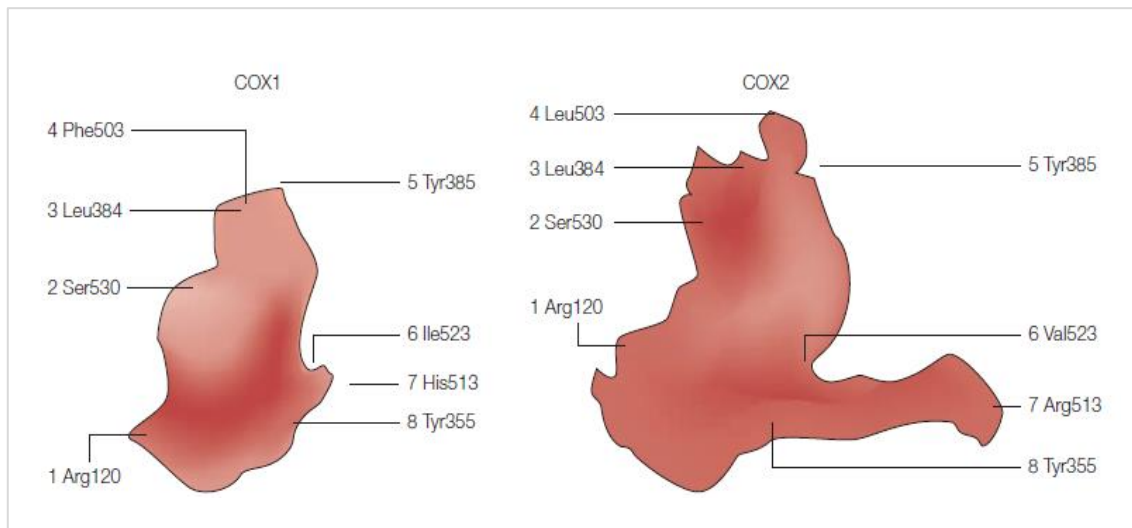


Figura I- 3- Comparação do centro de ligação da COX-1 e COX-2. Adaptado de Rod J. Flower, 2013. ^[19]

I. 1.1.1 – Inibição das cicloxigenase e NSAID's

Os NSAID's (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*; fármacos anti-inflamatórios não esteróides) são a classe de fármacos mais eficaz relativamente a doenças inflamatórias, actuando como analgésico, antipiréticos e anti-inflamatórios, uma vez que inibem de forma não selectiva a actividade catalítica da COX. ^[21] Sendo os NSAID's vantajosos a este nível, esta classe de compostos pode também ser prejudicial, nomeadamente a nível do tracto gastrointestinal, actuando assim como substâncias tóxicas. A inibição de síntese das prostaglandinas pode também ser uma das características destes fármacos. ^[22]

Os NSAID's podem actuar de formas diferentes nas duas isoformas da COX. Enquanto que na COX-2 tem efeitos benéficos, sendo responsável por efeitos terapêuticos, na COX-1 tem efeitos prejudiciais nomeadamente nos tractos renal e gastrointestinal.

Existem duas formas possíveis para os NSAID's actuarem nas COXs; de forma reversível ou irreversível. A aspirina é um fármaco que pertence a esta classe de compostos que actua irreversivelmente na COX. Outros compostos como o ibuprofeno, indometacina podem actuar de forma reversível ou irreversível (**Figura I-4**). ^{[23] [24]}

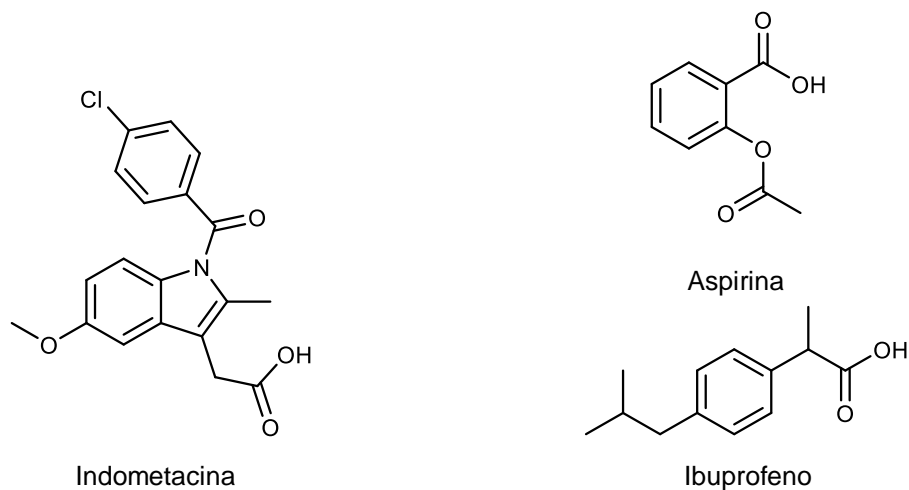


Figura I- 4- Exemplo de NSAID's.

I. 1.2 – Inibidores selectivos da COX-2

Os NSAID's são os fármacos com maior relevância a nível das doenças inflamatórias. Contudo, devido à sua não-selectividade, além dos efeitos benéficos, podem causar efeitos secundários prejudiciais à saúde humana, nomeadamente na inibição da COX-1. Assim sendo, os efeitos colaterais que os NSAID's têm na inibição da COX e a recente descoberta do sítio activo (local de ligação) da COX-2, conduziu a investigações intensas e altamente competitivas para a descoberta de inibidores selectivos da COX-2 (**Figura I-5**).^[1]

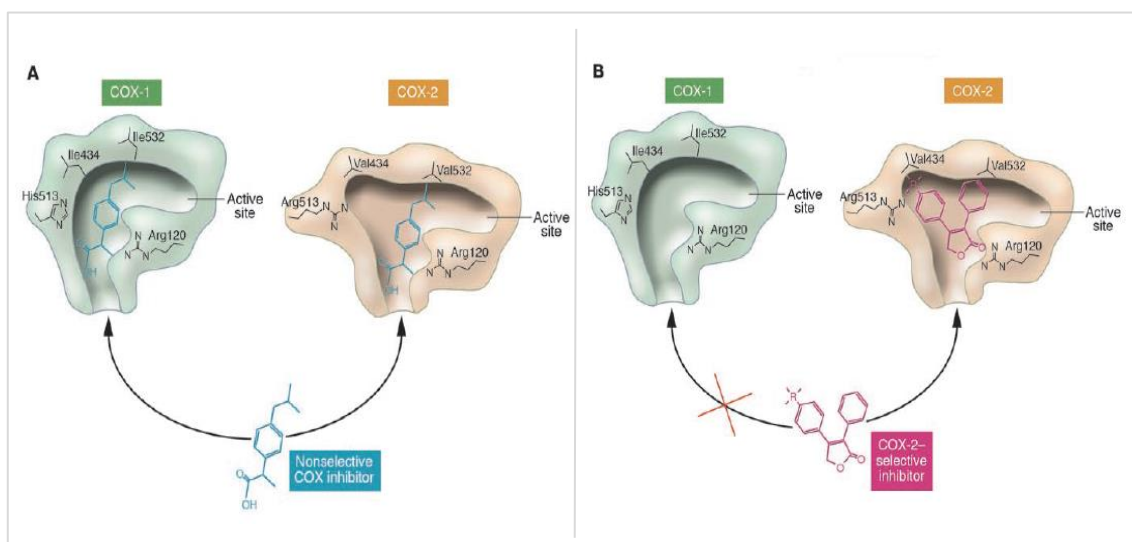


Figura I- 5- Diferenças estruturais da COX-1 e COX-2, que permite a existência de inibidores selectivos da COX-2. (A) – Inibidores não selectivos que podem actuar em ambas as isoformas. (B) – Os resíduos volumosos da COX-1 impedem o acesso das cadeiras laterais volumosas dos inibidores, sendo por isso selectivos para a COX-2. Adaptado de David L. DeWitt. ^[1]

O local de ligação da COX-2, tem um *side-pocket* hidrofóbico, o que faz com que moléculas de dimensões maiores entrem, além de que, o resíduo Arg513 permite o alojamento de grupos volumosos com propriedades aceitadoras de pontes de hidrogénio. ^[25]

Assim sendo, foi sintetizado uma família de compostos, que teve um grande impacto para a química medicinal ^[26] e que se adequavam a estas características, os *coxibs*. ^[27] Para a selectividade da COX-2, é necessários que os compostos possuam uma determinada estrutura base – dois anéis aromáticos, um deles substituído na posição *para* por uma sulfona ou sulfonamida, estando estes anéis ligados a um heterociclo ou carbociclo. ^[26] Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib e etoricoxib são alguns exemplos de fármacos selectivos da COX-2 (Figura I-6). ^[27]

O nimesulide tem sido alvo de diversas controvérsias, uma vez que para alguns autores é um inibidor selectivo ^{[28] [29]} e para outros ainda é algo incerto. ^{[22] [30] [31]}.

Apesar dos enormes desenvolvimentos e investigação acerca dos fármacos selectivos da COX-2, e de alguns resultados serem bastantes positivos, a verdade é que existem alguns fármacos que são prejudiciais à saúde humana. Tanto o celecoxib como o rofecobix tem efeitos secundários. O celecoxib não é indiciado para paciente alérgicos a sulfonamidas, uma vez que contem uma quantidade de enxofre reactivo. Embora o colecoxib seja mais indicado para pacientes hipertensos ou com risco de edema, uma vez que em comparação com rofecoxib, este apresenta um maior risco, tanto um fármaco como o outro tem apresentado em estudos realizados, um aumento da pressão arterial, assim como aumento do edema. ^[23] Deste modo, o rofecoxib foi retirado do mercado ^[32] devido aos efeitos cardíacos que provocava nos pacientes.

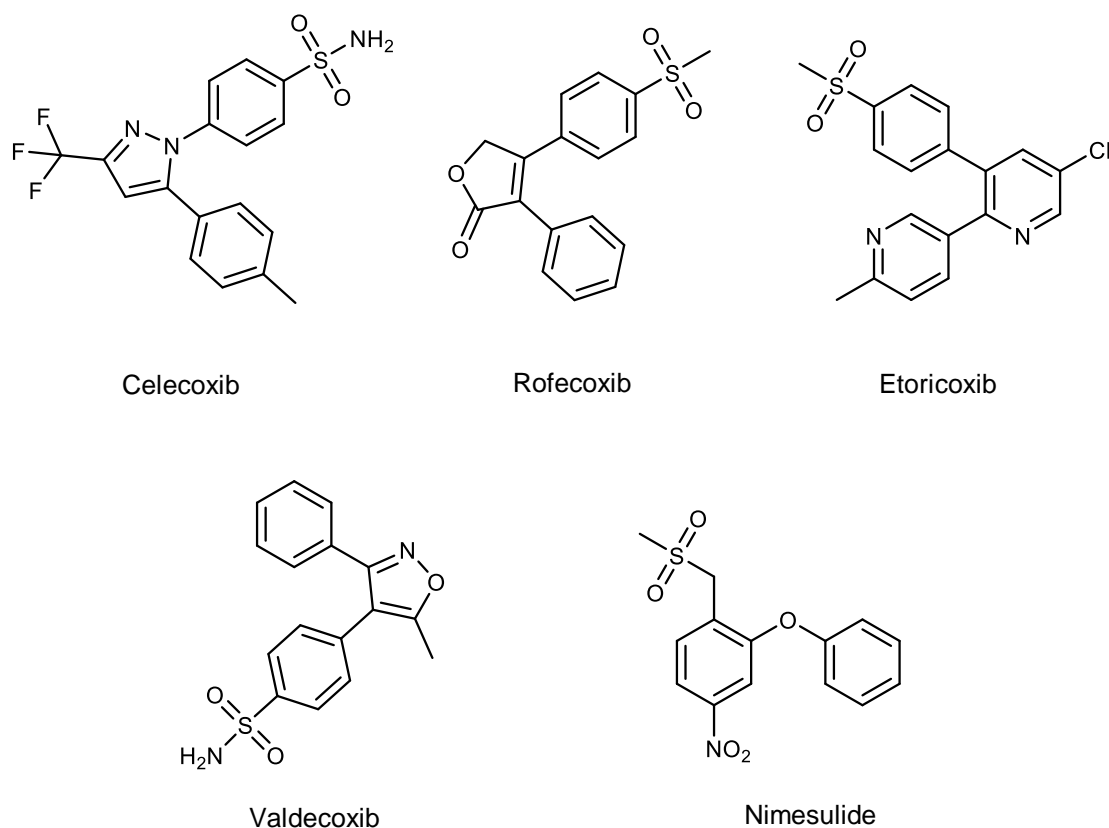


Figura I- 6- Inibidores selectivos da COX-2 : família coxibels e nimesulide.

I. 2 – Núcleo azaindólico

Azaindole são bioisosteres do núcleo de indole, pois possuem um anel de piridina e um anel de pirrole, fundidos por uma ligação C-C.^[33] A estrutura privilegiada do azaindole, que consiste na combinação de dois heterocíclicos electronicamente diferentes (anel pirrole rico em electrões e o anel de piridina deficiente em electrões), tem atraído o interesse da comunidade científica para as suas propriedades físico-químicas,^{[34] [35]} assim como propriedades farmacológicas,^{[33] [36]} o que tem grande potencial na área de fotoquímica e química medicinal.^[37]

Existem quatro isómeros de azaindole – 4, 5, 6, 7-azaindole – dependendo da substituição do átomo de azoto no carbono do anel aromático de indole. Estes quatro isómeros têm propriedades distintas (**Figura I-7**), o que permite explorar diferentes modos de ligação a diferentes bioalvos, uma vez que o átomo de azoto pode estar envolvido em ligações por pontes de hidrogénio.

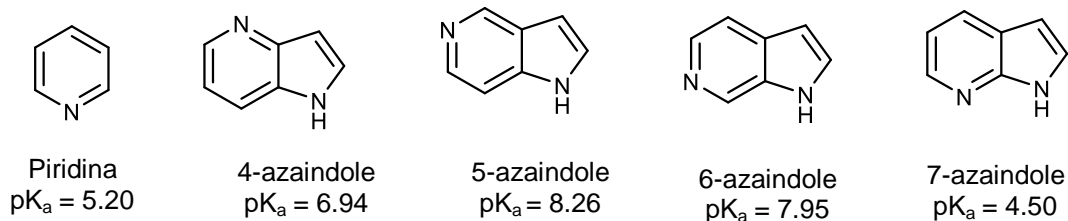


Figura I- 7- Estrutura da piridina e do 4, 5, 6 e 7-azaindole com o respectivo pK_a do ácido conjugado. ^[36]

Com excepção do 7-azaindole, todos os outros isómeros são produtos sintéticos. O 7-azaindole é o único que pode derivar de fontes naturais. Em 1943 este isómero foi isolado a partir da hulha, um carvão mineral. ^[38] Mais tarde, em 1994 ^[39], este azaindole foi descoberto em alcalóides, na família varolina. ^[38] As variolinas foram isoladas de uma esponja marinha *Kirkpatrickia variolosa* e foi indicada como terem propriedades notáveis de anti-tumorais, uma vez que inibem a actividade da CDK (*cyclin-dependent kinases*; quinase dependente da ciclina). ^[40] ^[41] Mais tarde, foram isolados a partir do *Aplidium meridianum*, indoles que continham meridianinas ^[42], que também inibiam a proteína quinase. ^[43] Em 2007, com o objectivo de sintetizar compostos híbridos que contivessem propriedades de variolinas e meridianinas, obteve-se 7-azaindole que continham meriolinas. Os meriolinas sintéticos, apresentavam ter uma maior inibição da proteína cinase do que os anteriormente sintetizados, varolina e meridianinas. As estruturas destes três compostos estão apresentadas no **Figura I- 8**. ^[44] ^[45]

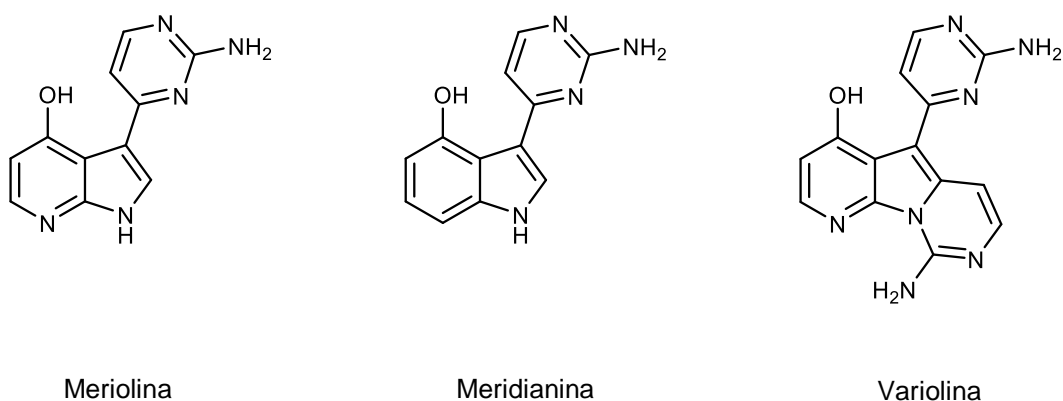


Figura I- 8- Estrutura da Variolina, Meriolina e Meridianina.

Quanto à actividade biológica, os compostos azaindole, tem vindo a demonstrar grandes utilidades, nomeadamente inibição da p38 MAPK ^[46], antagonismo selectivo da dopamina D4 ^{[47] [48]}, inibição da B-Raf^{V600E} ^{[49] [50]}, acção anti-helmíntica ^[51], inibição de coagulantes (Xa, VIIa) ^{[52] [53]}, entre outros. ^{[54] [55] [56]}

Devido a esta grande aplicação dos azaindoles e o interesse nos estudos da relação estrutura-actividade, estes compostos têm sido alvo de muitas investigações para alcançar métodos de síntese e funcionalização mais simples e eficazes.

I. 2.1 – Azaindole vs. indole

O indole é um dos heterocíclicos mais abundantes presentes em produtos naturais e em moléculas com actividade biológica. Este heterocíclico é um benzopirrole, com a fusão do anel da posição dois e três do pirrole (estrutura bicíclica de um anel pirrólico fundido com um anel de benzeno) e está presente no aminoácido triptofano (**Figura I-9**).^[57]

Existem dois compostos que contêm o anel de indole que são muito importantes, a serotonina que é um neurotransmissor, com imensas funções no corpo humano, e a melatonina.

O núcleo indólico é um dos mais importantes na química medicinal, sendo por isso alvo de grandes investigações e desenvolvimento. Muito associado ao indole, está o composto azaindole. Estes dois isómeros têm uma estrutura muito idêntica, diferindo apenas na substituição de um carbono sp^2 por um azoto sp^2 .



Figura I- 9- (A) Estrutura do azaindole. O átomo de azoto pode encontrar-se na posição 4,5,6 ou 7. (B) Estrutura do indole.

I. 3 – Síntese de indole e de azaindole – Métodos que não envolvem catálise metálica

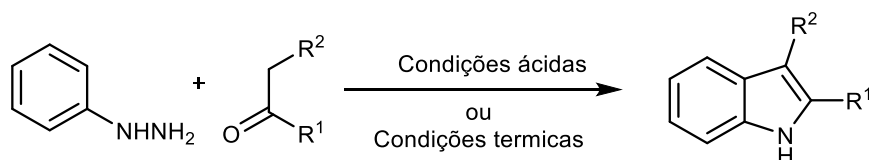
Na maioria dos casos, e mais especificamente como aconteceu nos estudos efectuados nesta dissertação, o substrato inicial para a síntese de azaindole, baseia-se na

utilização de piridinas com um grupo substituinte amino, tal como aminopiridinas, para posterior formação do anel de pirrole.^[58]

As moléculas de azaindole e indole são estruturalmente muito idênticas, pelo que se podia pressupor que a sua síntese era igualmente análoga, contudo tal facto não acontece. Ao contrário da síntese de indole, que tem uma vasta gama de estratégias,^[59] o facto do anel de piridina ser deficiente em electrões, altera as propriedades electrónicas do sistema conjugado, o que faz com que muitos métodos que não envolvem catálise metálica não sejam eficientes ou simplesmente não funcionem.^[38]

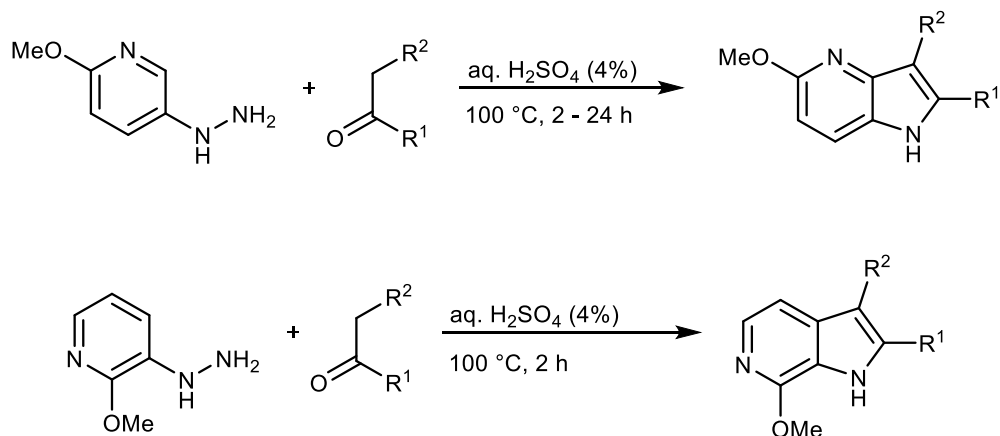
I. 3.1 – Síntese de Fischer

Para a síntese de indoles, o método mais conhecido é a reacção de Fischer, esta reacção utiliza cetonas, aldeídos ou arilhidrazonas com catálise ácida para a obtenção do núcleo de indole (**Esquema I-1**).^[60] Os primeiros estudos nesta área ocorreram antes do século 20, sendo o primeiro trabalho publicado em 1883.^[61]

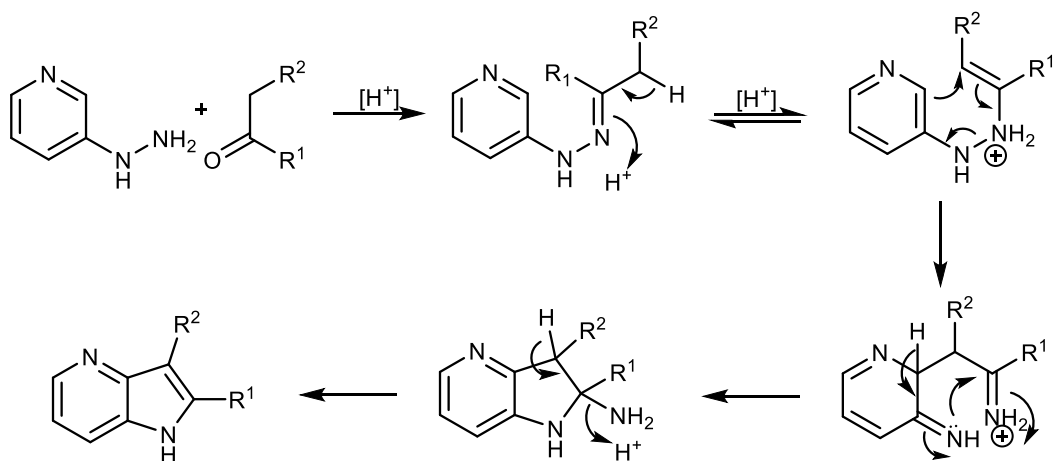


Esquema I-1- Método geral para a síntese de indole por Fischer.^[61]

A síntese de indole através da reacção de Fischer resulta em sínteses com um rendimento bastante elevado, sendo por isso, um método bastante fiável e utilizado. Contudo, quando aplicado a hidrazinilpiridinas, o método deixa de ser assim tão eficaz.^{[62] [63]} Em 2009, foram desenvolvidos pela primeira vez o 4- e 6-azaindole, a partir da 3-hidrazinilpiridinas com um grupo substituinte doador de electrões (**Esquema I-2**). Apenas com este substrato se conseguiu produzir os dois isómeros, pois quando se tentou sintetizar o 5- e 7-azaindoles a partir da 4- e 2-hidrazinilpiridinas, respectivamente, a reacção não teve sucesso.^[49] O mecanismo desta reacção aplicado a síntese de azaindole está apresentado no **Esquema I-3**.



Esquema I- 2- Síntese de indole por Fischer, aplicada a síntese de 4- e 6-azaindole.^[61]

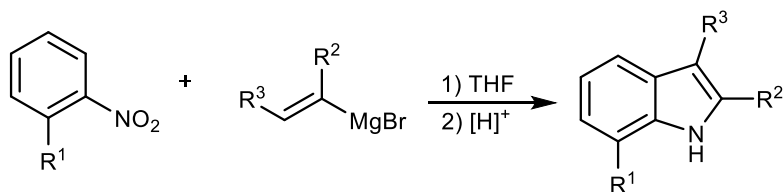


Esquema I- 3- Mecanismo da reacção de indolização de Fischer, aplicada à síntese de 4-azaindole.

I. 3.2 – Síntese de Bartoli

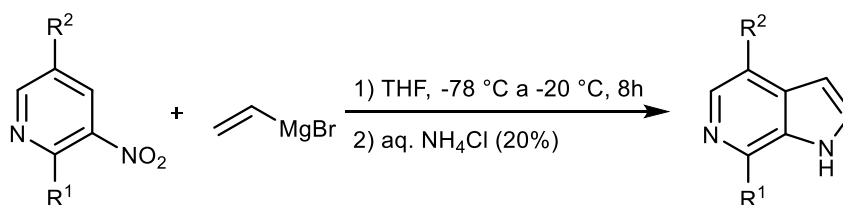
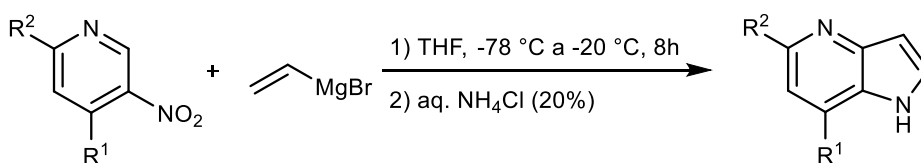
A reacção de Bartoli foi publicada pela primeira vez em 1989.^[64] Este método consiste na reacção do nitrobenzeno com um reagente de Grignard com um grupo vinilo para a formação do anel de indole (**Esquema I-4**).^[65] Embora a reacção não seja tão eficaz sem o

substrato nitrobenzeno *orto*-substituído como material de partida, é um dos métodos mais rápidos para a obtenção de indole substituído em posição C-7.^[66]

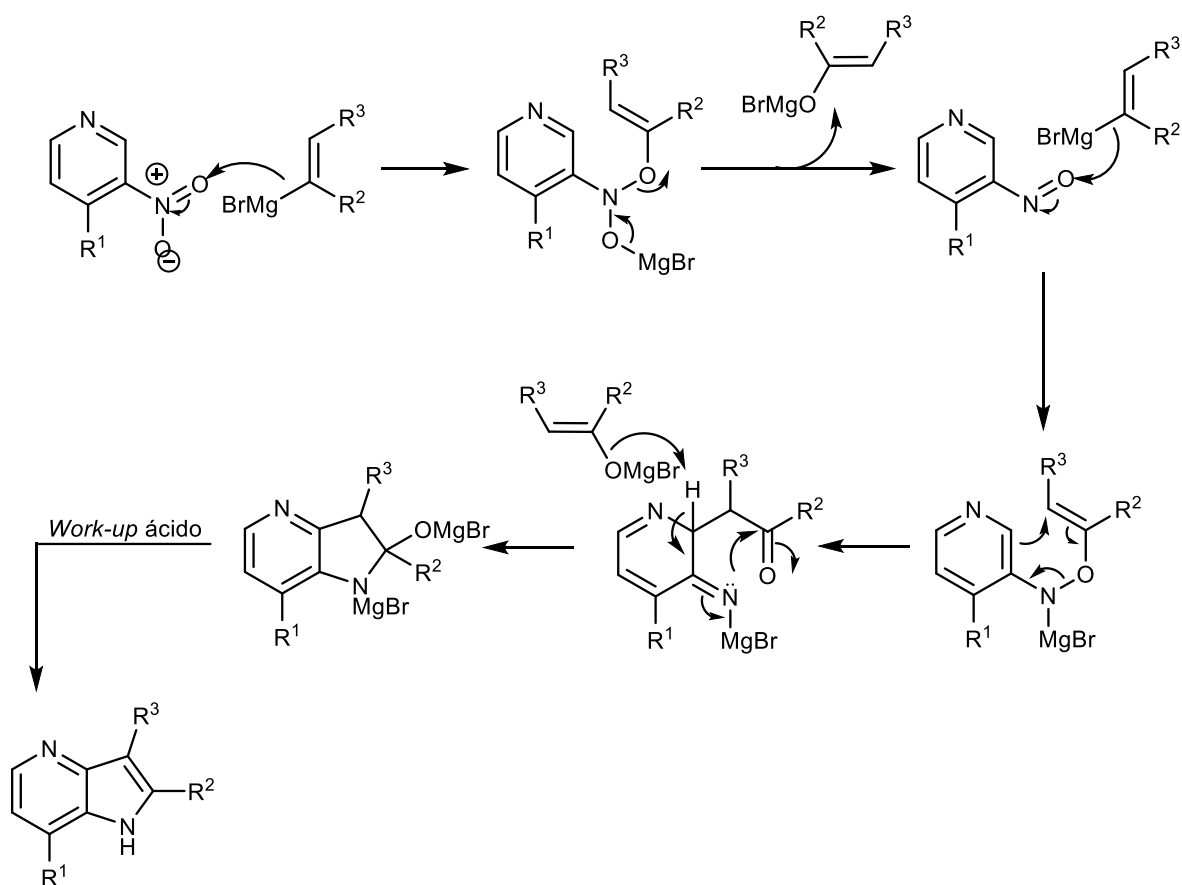


Esquema I- 4- Método geral para a síntese de indole por Bartoli.^[67]

Como já era esperado, os rendimentos na síntese de indole a partir deste método são mais elevados que nos correspondentes azaindoles. Quando passamos para o substrato 3-nitropiridina substituída na posição *orto* como material de partida, semelhante à síntese de indole de Fischer, apenas para o 4- e 6-azaindole a reacção funciona melhor (**Esquema I-5**). Para a preparação de 7-azaindoles, uma vez que, não existe substituinte na posição *orto* da nitropiridina, a reacção não funciona.^[67] O mecanismo desta reacção aplicado a síntese de azaindole está apresentado no **Esquema I-6**.



Esquema I- 5- Síntese de Bartoli, aplicada a síntese de 4 e 6-azaindole.^[68]

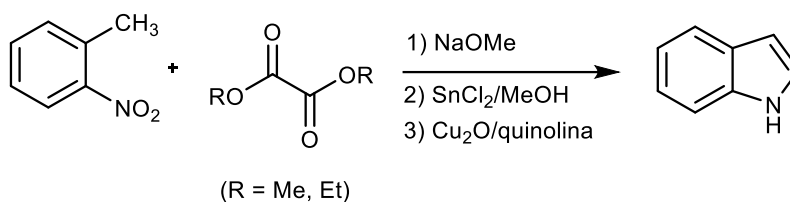


Esquema I- 6- Mecanismo de Bartoli (síntese de indole) aplicado à síntese de 4-azaindole.

I. 3.3 – Síntese de Reissert

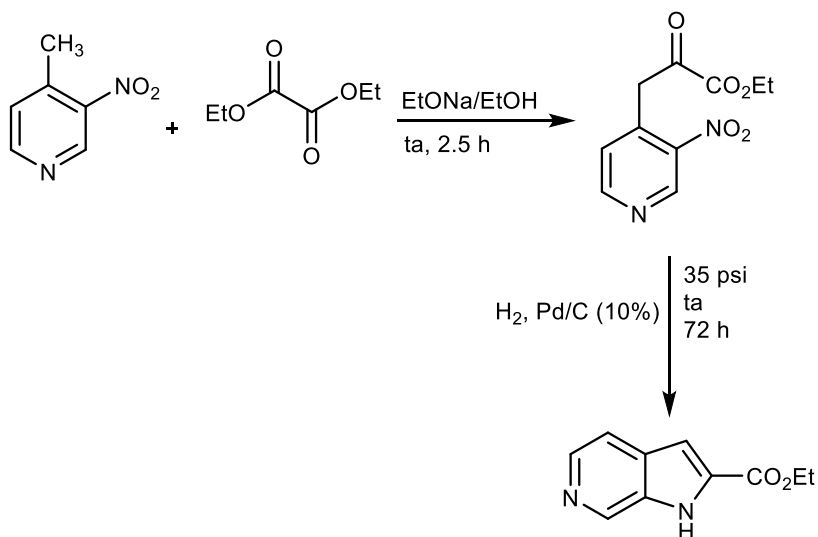
A reacção de Reissert foi desenvolvida pela primeira vez em 1896, ^[68] e tem uma aplicação bastante abrangente a nível de preparação de derivado do núcleo de indole, sendo em alguns aspectos mais útil do que a reacção de Fisher. ^[69]

O grupo nitro é facilmente reduzido a grupo amino e a condensação da amina com o carbonilo é quase imediata, daí, estas transformações serem bastante utilizadas para a síntese do anel de indole. A síntese de Reissert baseia-se na redução do grupo nitro do ácido *o*-nitrofenilpirúvico, através de sulfato ferroso e amónia, na respectiva amina. Esta amina posteriormente cicliza dando origem ao ácido indole- 2-carboxílico. ^[70]

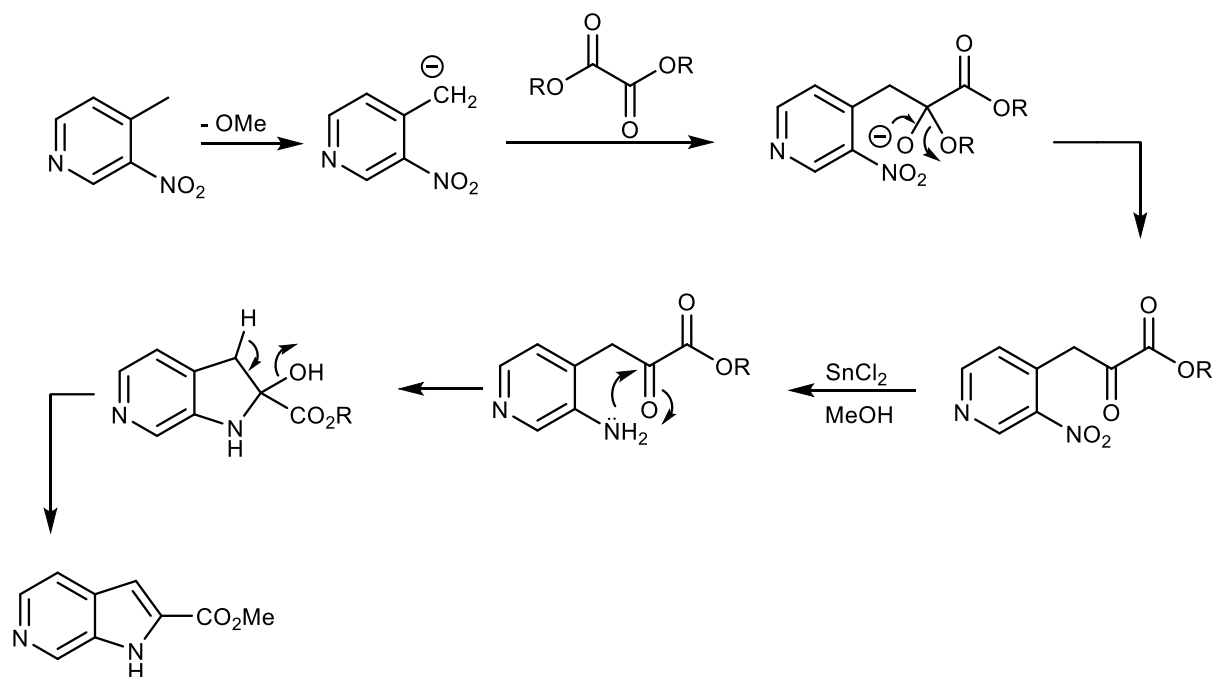


Esquema I- 7- Método geral para a síntese de indole por Reissert. ^[67]

Para a síntese de azaindole através deste método, é utilizado como substrato inicial o composto comercial 4-metil-3-nitropiridina, o que resulta no 2-carboxilato-6-azaindole (**Esquema I-8**). ^[71] Através da reacção de Reissert é possível sintetizar os quatro azaindoles, sendo o 6-azaindole o mais favorável, uma vez que obtém um melhor rendimento. O mecanismo desta reacção aplicado a síntese de azaindole está apresentado no **Esquema I-9**.



Esquema I- 8- Síntese de indole desenvolvida por Reissert, aplicada à síntese de 6-azaindole. ^[72]

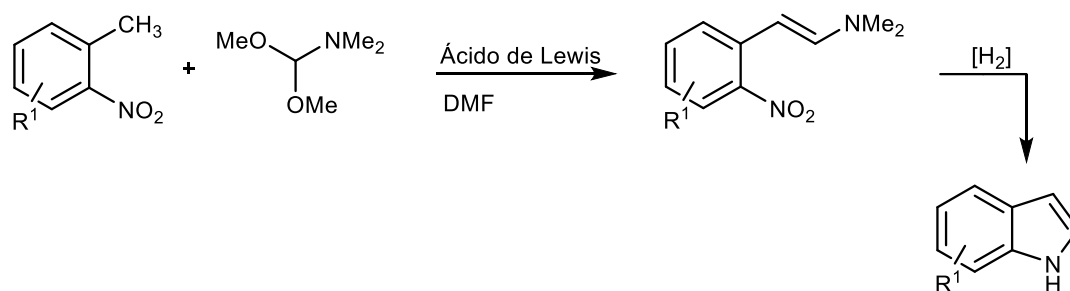


Esquema I- 9- Mecanismo da reacção de Reissert (síntese de indole), aplicada à síntese de 6-azaindole.

I. 3.4 – Síntese de Leimgruber-Batcho

A síntese de Leimgruber-Batcho foi publicada pela primeira vez em 1971 ^[72] e foi um dos primeiros métodos que permitiu sintetizar indoles substituídos na posição C-2 e C-3. ^[73]

Esta síntese depende da acidez do grupo metilo que está na posição adjacente ao grupo nitro do anel aromático. A reacção de condensação é feita com o dimetilformamida (DMF) ou com dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) na presença de um catalisador ácido. Posteriormente é feita uma redução catalítica do grupo nitro que leva a ciclização espontânea e consequente formação do anel de indole (**Esquema I-10**). ^[74]

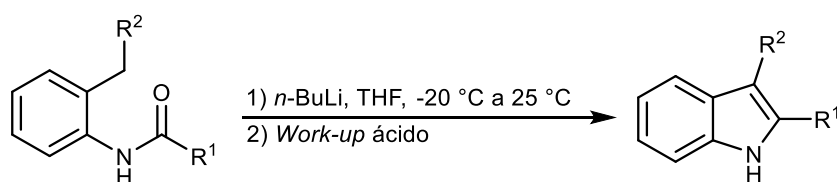


Esquema I- 10- Método geral para a síntese de indole por Leimgruber-Batcho. ^[75]

Este método pode ter uma maior eficiência utilizando irradiação de microondas. Esta optimização foi considerada importante uma vez que poderia dar origem aos quatro isómeros de azaindole. A presença de um ácido de Lewis na reacção pode reduzir o seu tempo, quando comparado com os métodos tradicionais de aquecimento.^[71]

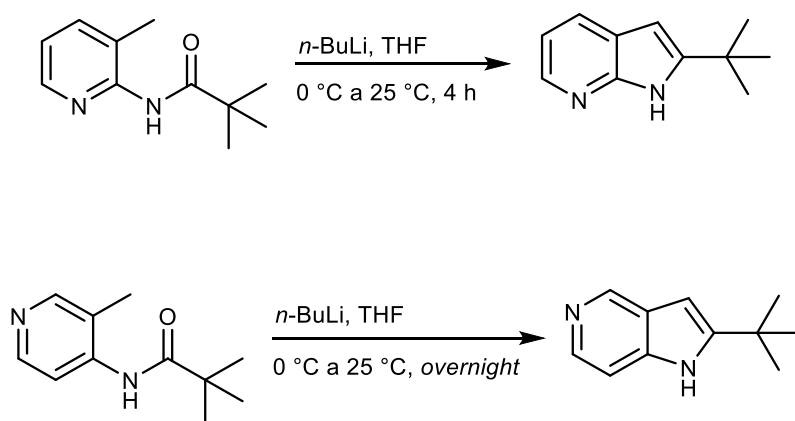
I. 3.5 – Síntese de Madelung

A síntese de Madelung é outro método clássico para a síntese de indole, e foi publicado em 1912.^[75] Este método consiste no aquecimento da *orto*-metilacetanilidas a temperaturas muito elevadas (entre 200 e 400 °C) na presença de uma base forte.^[76] Por estas condições serem demasiado agressivas, houve vários estudos para tentar condições mais suaves. Uma das condições que permitiu a redução da temperatura para intervalos entre -20 a 25 °C foi a presença de bases de lítio, tal como LDA (di-*iso*-propilamida de lítio), *n*-BuLi e o uso de THF (tetrahidrofurano) como solvente (**Esquema I-11**).^[76] Com estas condições, passou-se então a chamar a reacção de Madelung-Houlihan.^[77]



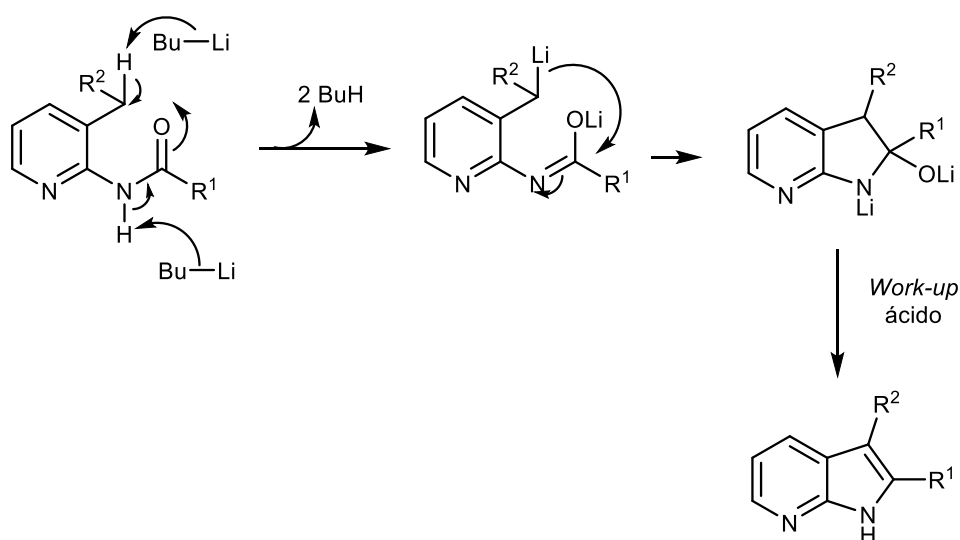
Esquema I- 11- Método geral para a síntese de indole por Madelung.^[77]

Para a síntese de azaindole através do método clássico de Madelung, os resultados não foram promissores.^{[78] [79]} No entanto, utilizando o método de Madelung-Houlihan, os resultados para o 7-azaindole e para o 5-azaindole foram bons, dando um rendimento de 83% e 75%, respectivamente (**Esquema I-12**).^[80]



Esquema I- 12- Reacção Madelung-Houlihan aplicada à síntese do 2-(*tert*-butil)-7 e 5-azaindole. ^[81]

O mecanismo desta reacção aplicado a síntese de azaindole está apresentado no **Esquema I-13**.



Esquema I- 13- Mecanismo da reacção de Madelung-Houlihan para a síntese de 7-azaindole.

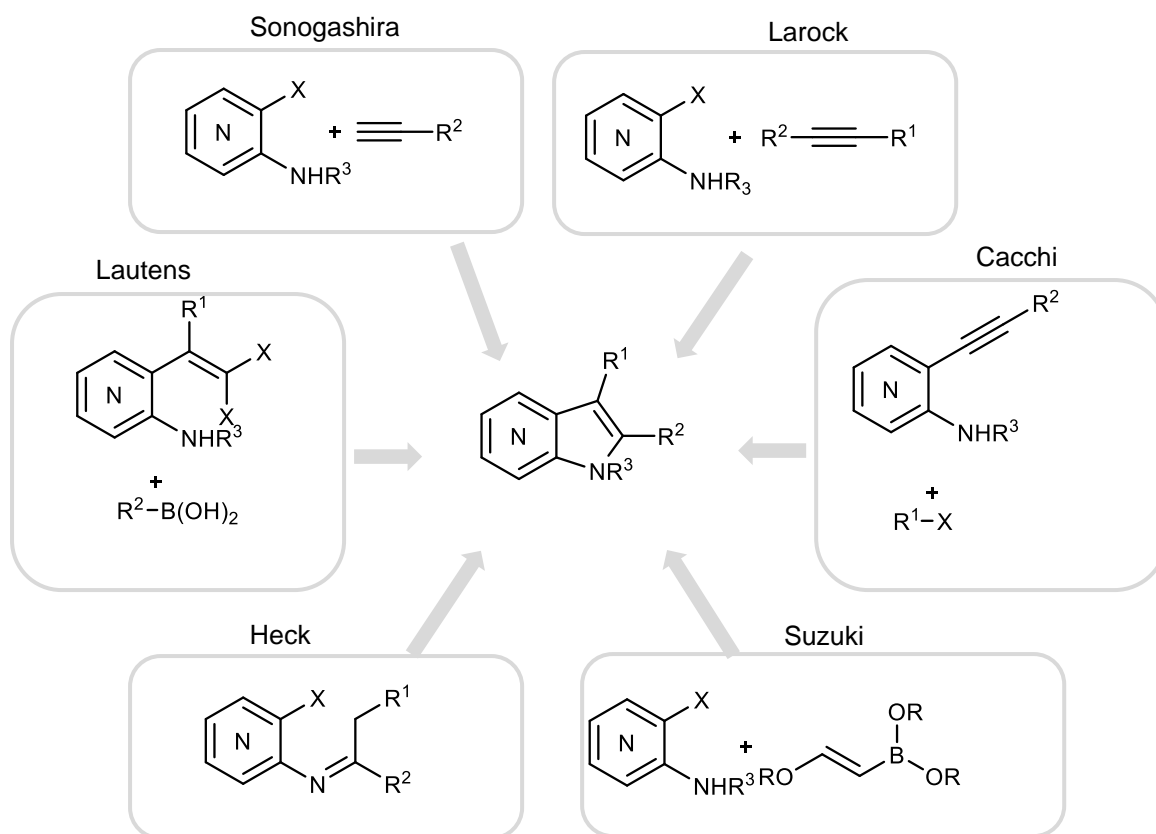
Apesar de todos os desenvolvimentos que têm sido feitos para a obtenção de indoles e azaindoles através dos métodos tradicionais, estes ainda não se mostraram suficientemente eficientes, sobretudo na síntese de azaindoles. A partir do início do ano 2000 houve grandes avanços nos métodos de sintetizar os azaindoles. A partir do substrato de derivados de piridina, os métodos mais eficientes para sintetizar azaindole, são métodos que envolvem catálise metálica, que se mostraram também bastante eficientes na síntese de indoles.

I. 4 – Síntese azaindole a partir de aminopiridinas – Métodos envolvendo catálise metálica

O uso de metais de transição como catalisadores levou a muitas mudanças na síntese orgânica moderna, uma vez que foi possível desenvolver novas reacções, ou realizar reacções já conhecidas utilizando condições mais suaves e com rendimentos mais elevados. O desenvolvimento de reacções por acoplamento cruzado catalisadas por metal mudou drasticamente a forma como olhamos para as reacções de formação de ligações C-C, C-N, C-O e ligações C-S.^{[81] [82] [83]} Estas reacções são normalmente catalisadas por paládio, contudo podem ser catalisadas por outro metal de transição, tal como níquel, ruténio, ferro e cobre.

Uma das formas mais utilizadas de sintetizar compostos heterocíclicos, é o uso de paládio como catalisador. Neste trabalho, vamos dar especial ênfase a estas reacções e a este metal de transição, uma vez que, foi o utilizado em todas as reacções mencionadas nesta dissertação.

Com esta nova abordagem dos catalisadores metálicos, vários métodos que foram primeiramente desenvolvidos para a síntese de indole, foram posteriormente usados com sucesso para síntese de azaindole. Para a síntese de azaindoles, usando como substrato de partida halo-aminopiridinas, os métodos já descritos que tiveram sucesso, incluem os acoplamentos clássicos catalisados por paládio para formação da ligação C-C, como as reacções de acoplamento de Sonogashira, de Heck e de Suzuki. Outros métodos com grande relevância incluem Larock e os mais recentes, descritos por Cacchi e por Lautens (**Esquema I-14**).



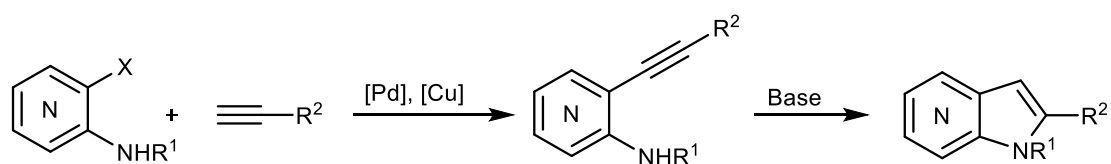
Esquema I- 14- Representação das aproximações descritas para a síntese de azaindole a partir de aminopiridinas (e correspondentes iminas) envolvendo métodos catalisados por paládio.

I. 4.1 – Acoplamento de Sonogashira

Sonogashira *et al.* descreveu pela primeira vez em 1975,^[84] um método simples para a preparação de alcinos aromáticos e alcinos conjugados com alcenos, através do acoplamento catalisado por paládio de alcinos terminais com haletos de arilo ou haletos alílicos.

As halo-aminopiridinas podem ser acopladas com alcinos terminais, através do acoplamento de Sonogashira, e esta reacção é frequentemente utilizada para posterior formação do anel de azaindole.^[38] Esta reacção de ciclização é possível pois, após formação do intermediário de alcino, pode ocorrer uma heteroanulação (*heteroannulation*) por meio de uma base forte como o *tert*-butóxido de potássio,^[85] ou através de uma ciclização mediada por cobre (**Esquema I-15**).^{[86] [87]}

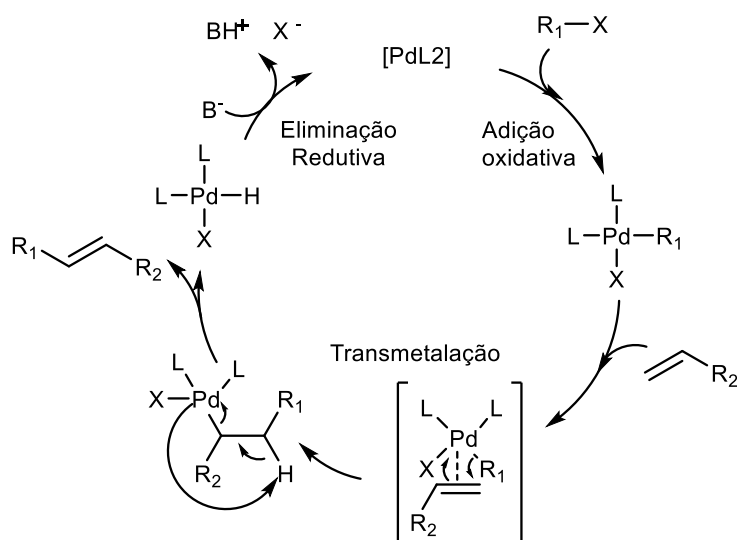
Este método é muito abrangente e muito utilizado para a preparação de azaindoles substituídos na posição C-2.



Esquema I- 15- Acoplamento Sonogashira e ciclização para formação de azaindole.

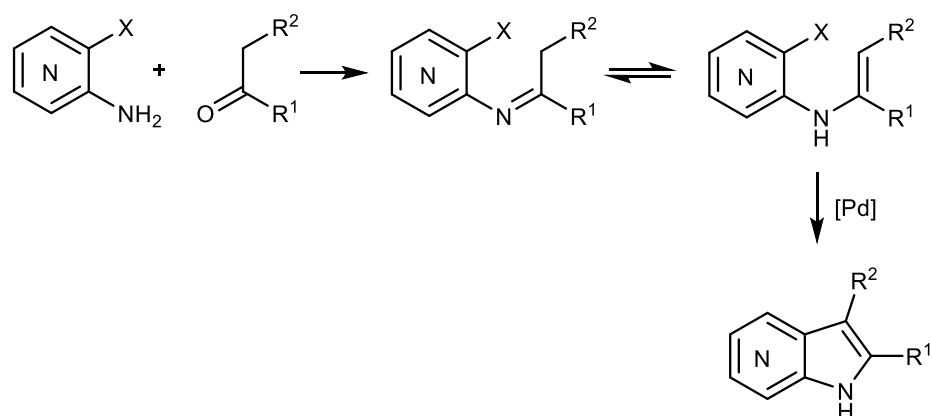
I. 4.2 – Reacção de Heck

A reacção de Heck é caracterizada por utilizar catalisadores de paládio para activar olefinas. Nesta reacção, no ciclo catalítico, o primeiro passo passa pela inserção do paládio na ligação C-X, num processo de adição oxidativa, posteriormente o passo de transmetalacão envolve a formação de uma ligação π , em que há uma transição do estado de paládio com posterior migração e inserção deste metal e eliminação *syn*, originando a olefina pretendida. O passo seguinte envolve a regeneração do complexo catalítico, no processo de eliminação redutiva (**Esquema I-16**).



Esquema I- 16- Ciclo catalítico para a reacção de Heck.

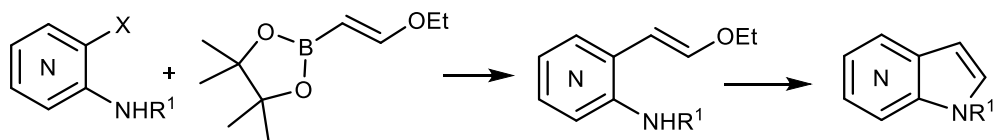
Como foi dito anteriormente, a reacção de Heck tornou-se um método fundamental para a funcionalização de olefinas, além desta vantagem, esta reacção tem uma ampla abrangência relativamente a grupos funcionais, sendo por isso fundamental em química orgânica.^[88] Este método é muito eficaz para obter compostos heterocíclicos, e quando aplicado à síntese de azaindoles, esta reacção começa por uma condensação de uma halo-aminopiridina com um aldeído ou uma cetona, com posterior formação de um intermediário imina/enamina. Seguidamente o paládio é inserido na ligação C-X por um passo de adição oxidativa com posterior acoplamento C-C intramolecular na enamina (**Esquema I-17**).



Esquema I- 17- Reacção intramolecular Heck para síntese de azaindole.

I. 4.3 – Acoplamento de Suzuki

O acoplamento de Suzuki, também conhecido como acoplamento de Suzuki-Miyaura, foi publicado pela primeira vez em 1992.^[89] Sob ponto de vista mecanístico, é normalmente considerado que o ciclo catalítico de acoplamento de Stille possa ser aplicado para acoplamentos de Suzuki.^[90] Este método é utilizado para a síntese de azaindoles, pois através do catalisador de paládio, existe acoplamento de halo-aminopiridinas com ésteres borónicos que resulta num produto de Suzuki que posteriormente sofre ciclização intramolecular (**Esquema I-18**).



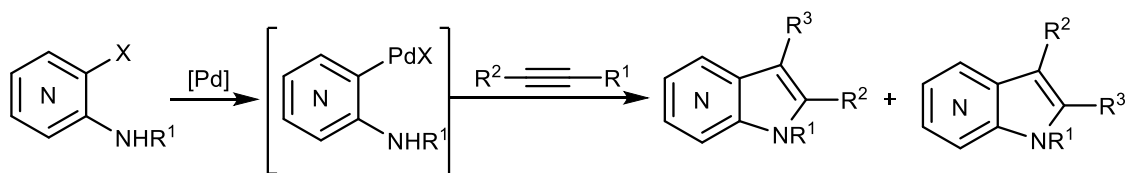
Esquema I- 18- Acoplamento de Suzuki para síntese de azaindole.

Além desta reacção dar rendimentos bastante elevados quando usados os sistemas catalíticos adequados ^[91], uma das suas maiores vantagens é a sua compatibilidade com a água, o que faz com que possamos usar solventes mais baratos e menos agressivos para o ambiente. ^[92]

Embora o acoplamento de Suzuki se tenha tornado uma das reacções mais importante em química orgânica, nomeadamente na formação de ligações C-C e na síntese de azaindole, este método ainda não foi completamente otimizado.

I. 4.4 – Método de Larock

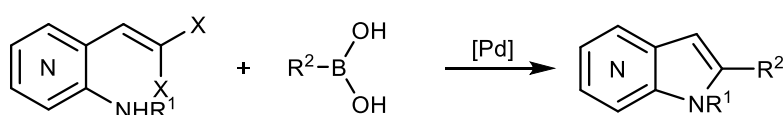
A heteroanulação (*heteroannulation*) de Larock é um dos métodos mais notáveis para a síntese de azaindole. Este método é útil na sintetise do núcleo de indole através da heteroanulação (*heteroannulation*) de alcinos internos catalisada por paládio.^[93] O mecanismo actualmente aceite para esta reacção está representado no **Esquema I-19**. Relativamente à regiosselectividade, quando são usados alcinos assimétricos, esta reacção é pouco regiosselectiva. ^[94] ^[95] Contudo a regiosselectividade desta reacção depende não só da diferença entre os substituintes R¹ e R², como também do grupo protector da amina (**Esquema I-19**).



Esquema I- 19- Síntese de azaindole via reacção de heteroanulação (*heteroannulation*) de Larock.

I. 4.5 – Método de Lautens

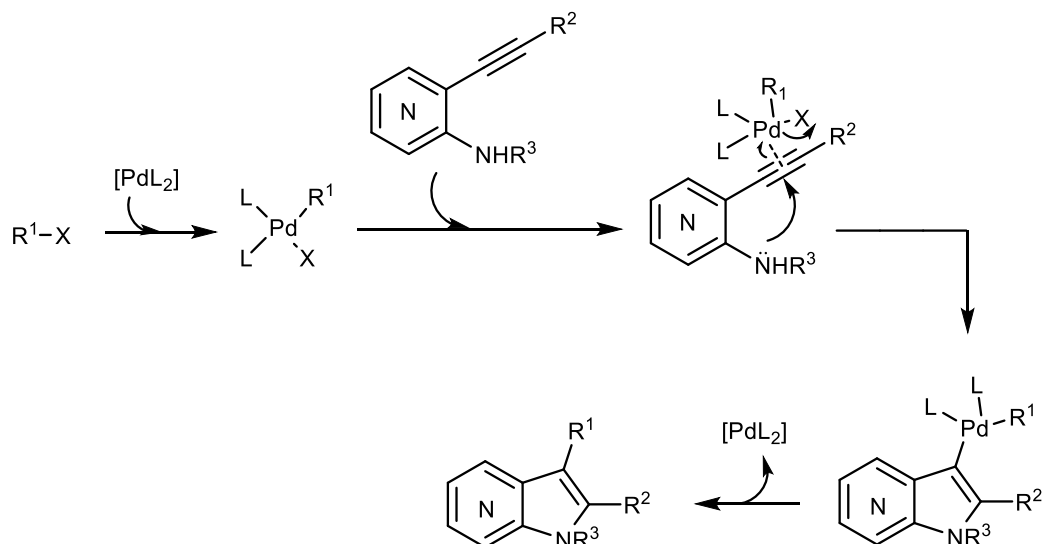
Lautens *et al.* desenvolveu um novo método para sintetizar azaindoles substituídos na posição C-2, utilizando dihalo-olefinas geminais e ácidos borónicos em reacção Tandem: acoplamento cruzado C-N intramolecular e consequente acoplamento intermolecular de Suzuki. Tendo em conta o passo de anulação e a funcionalização da posição C-2, é possível sintetizar o núcleo de azaindole substituído em C-2 (**Esquema I-20**). A reacção foi explorada e optimizada, e é possível obter os quatro isómeros de azaindole através deste método. ^[96]



Esquema I- 20- Reacção Tandem (ou cascata) C–N e acoplamento de Suzuki para síntese de azaindole.

I. 4.6 – Método de Cacchi

O método de Cacchi é eficiente na síntese de azaindoles substituídos na posição C-3. Para ser possível a realização deste método é necessário que a reacção de Sonogashira esteja presente, uma vez que são os produtos que provêm desta reacção, tal como aminopiridinas alquiladas, que funcionam como substrato na reacção de Cacchi. Contudo também podem ser usados haletos de arilo ou heteroarilo. O processo inclui apenas um passo de reacção para a síntese de azaindole, em que há um acoplamento cascata C-N/C-C, que resulta na heteroanulação (*heteroannulation*) e funcionalização da posição C-3 (**Esquema I- 21**). Este método provou ter bastante directo e versátil para a síntese de 4- e 7 –azaindole, dissubstituídos na posição C-2 e C-3. ^[97]



Esquema I- 21- Mecanismo da reacção de Cacchi para a síntese de azaindole.

Os métodos já conhecidos e descritos até à data, para a preparação do núcleo de azaindole, partindo de amino-*orto*-piridinas halogenadas consistem na reacção com cetonas, através da formação de um intermediário imina, com posterior reacção de Heck da enamina correspondente. Contudo, só é conseguido rendimentos relativamente altos, quando são utilizadas cetonas cíclicas sob condições de microondas, derivados de piruvato, ou cetonas aromáticas activadas. Estratégias para obter imina/enamina de cetonas desactivadas e amino-*orto*-piridinas halogenadas são poucas, e estas requerem normalmente condições severas e têm uma baixa tolerância aos grupos funcionais. Além de que, os intermediários imina/enamina são muito sensíveis a água, podendo hidrolisar facilmente. Desta forma, tornou-se interessante explorar o uso de reacções catalisadas por metais para a síntese de iminas e enaminas. Neste seguimento, este trabalho baseia-se em reacções de acoplamento cruzado catalisada por metal para a preparação de todos os isómeros de azaindole. Trata-se de um método prático, versátil e com condições bastante suaves.

II. Discussão de Resultados

II. 1 – Objectivos e enquadramento

O trabalho desenvolvido nesta tese de mestrado vem no seguimento de um projecto a decorrer no laboratório de investigação de química orgânica. O projecto visa a síntese de azaindoles, como promissores inibidores selectivos da COX-2 (**Figura II-1**). Face às limitações apresentadas pelos métodos descritos na literatura para preparação do núcleo de azaindole (apresentados no capítulo I.3), o desenvolvimento de novas vias sintéticas alternativas e mais versáteis é emergente. Assim sendo, o principal objectivo desta tese de mestrado foi o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese deste núcleo heterocíclico – o azaindole. O objectivo consistiu em desenvolver uma via sintética que permitisse um fácil acesso ao núcleo de azaindole, bem como a sua funcionalização, nomeadamente nas posições 1 e 2 ou 1 e 3.

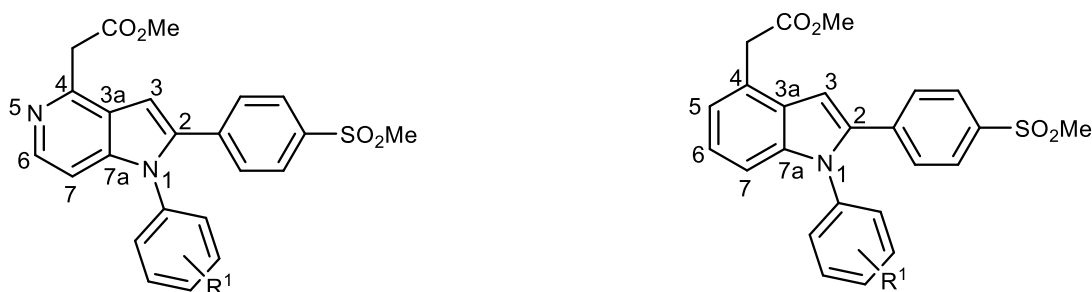


Figura II- 1- Estrutura de azaindole e indole substituídos na posição 1,2 e 3, potenciais inibidores da COX-2, propostos por estudos de docking.

Pretende-se aplicar a nova estratégia de síntese na preparação de uma biblioteca de compostos, que posteriormente irão ser testados biologicamente.

Uma vez que o núcleo azaindole é bastante importante em química medicinal, irá ser estudada a versatilidade do novo método.

O indole e o azaindole são dois núcleos heterocíclicos muito semelhantes, quer a nível estrutural quer a nível funcional, assim sendo, o último objectivo deste trabalho foi sintetizar os compostos indólicos análogos, possuindo os mesmos substituintes no anel, de forma a realizar um estudo relação estrutura-actividade.

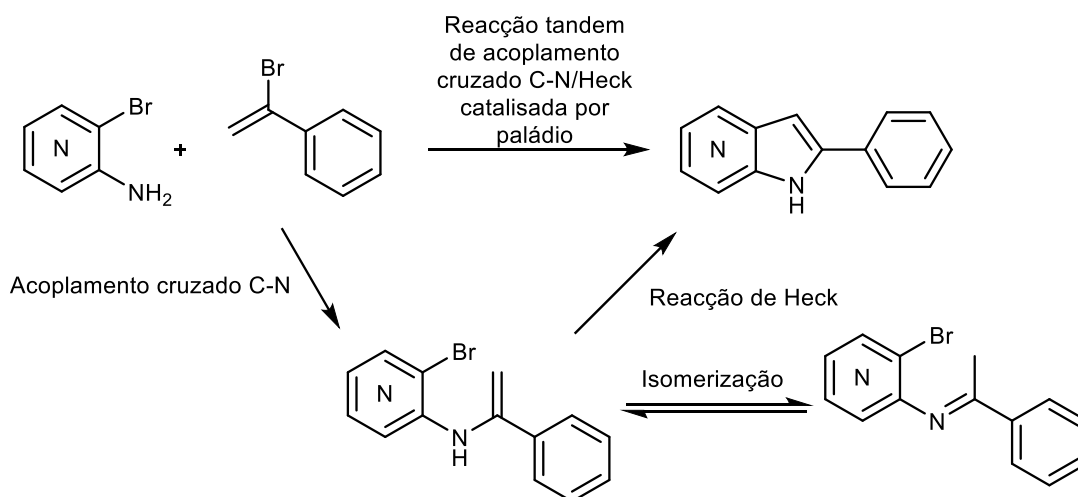
II. 2 – Síntese da azaindoles a partir de aminopiridinas

As aminopiridinas apresentam diversas características e propriedades, nomeadamente propriedades quelantes no anel da piridina, devido a este facto, o uso de aminopiridinas como materiais de partida em reacções catalisadas por metais apresenta um grande desafio sintético. Assim sendo, apesar de comercialmente disponíveis, estes compostos têm sido pouco estudados em reacções cascata para preparação de azaindoles.

Os métodos de reacções cascata para preparação do núcleo de azaindole são muito limitados, principalmente em reacções que incluam as amino-*orto*-piridinas halogenadas como material de partida. Este tipo de reacções envolve geralmente a formação de intermediários imina seguido de reacção de Heck da enamina correspondente. Até aos dias de hoje, na literatura, a formação destas enaminas está reportada com rendimentos moderados a bons apenas para os casos em que cetonas cíclicas são usadas na condensação com aminopiridinas e estas reacções requerem condições muito específicas, como por exemplo o uso de microondas, derivados de piruvato ou cetonas aromáticas actividades.

A reacção de formação de enaminas, quando não são utilizadas cetonas cíclicas, é muito difícil. A partir de cetonas desactivadas, a condensação destas com as amino-*orto*-piridinas halogenadas é de difícil preparação, uma vez que o intermediário imina/enamina também é muito susceptível a hidrolisar (este trabalho foi preliminarmente desenvolvido pela Mestre Marina Pires e Mestre Diogo Poeira). Por estas razões, o nosso grupo decidiu investigar uma via alternativa para síntese de azaindole que pudesse tirar partido das vantagens dos métodos catalíticos mas contornando as dificuldades associadas a preparação de iminas/enaminas como intermediários numa reacção.

Numa primeira fase do trabalho, tentou-se chegar ao intermediário imina/enamina utilizando o brometo de vinilo. Após ter sido feita esta reacção, quando se analisou a composição da mistura reaccional através de CCD (cromatografia de camada delgada), observou-se a formação de um novo composto, com bastante fluorescência. Após isolamento e caracterização, verificou-se que se tratava de azaindole. Conclui-se que o uso de brometos de vinilo na presença de um catalisador de paládio levava a uma reacção cascata – formação de imina e posterior reacção de Heck da enamina correspondente (**Esquema II-1**).



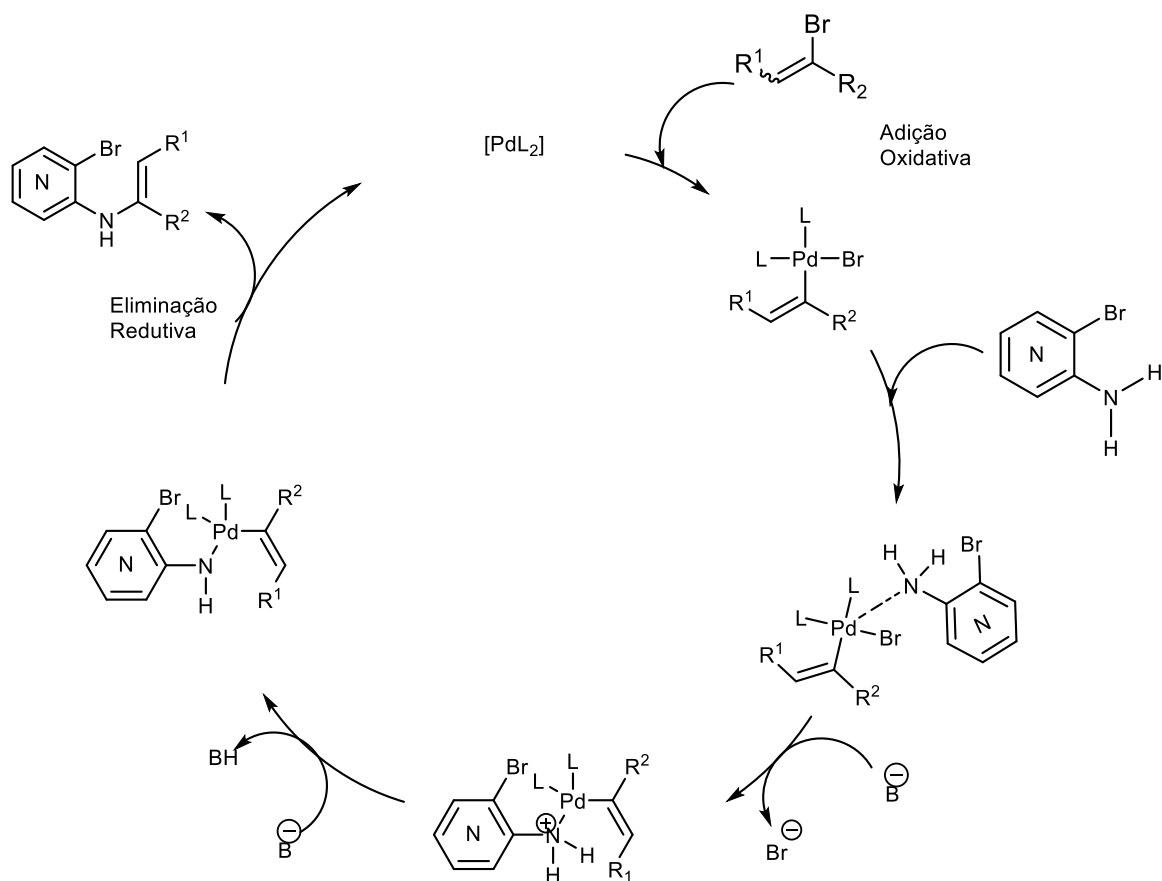
Esquema II- 1- Caminhos sintéticos para a síntese de azaindole.

Tal como tinha sido referido anteriormente, este trabalho vem no seguimento de um projecto em andamento no nosso laboratório. Visto ser um trabalho a decorrer desde 2015, inúmeros estudos já tinham sido desenvolvidos para encontrar o sistema catalítico e condições reacionais que favorecem a formação de azaindole. Contudo, o método teria ainda que ser testado para as todas as amino-o-bromopiridinas, originando o 4, 5, 6 e 7-azaindole. Um estudo semelhante, envolvendo anilinas em lugar de aminopiridinas, foi reportado por Barluenga e colaboradores.^[98]

Para testar a versatilidade do método, foram testadas amino-o-bromopiridinas com diferentes brometos de vinilo, todos eles comerciais, de forma a sintetizar os azaindoles pretendidos (**Tabela II-1**).

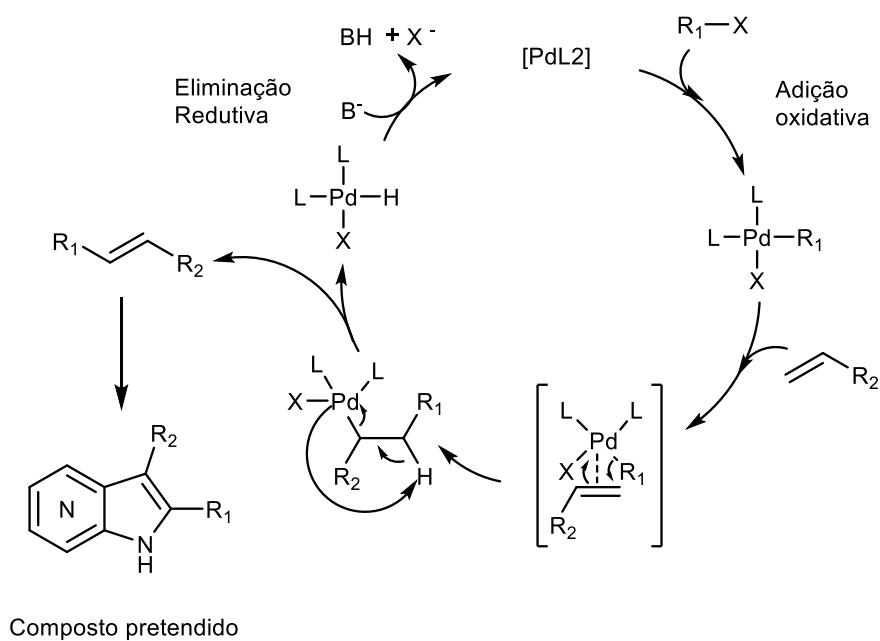
Primeiramente há inserção do complexo de paládio na ligação C-Br, num processo de adição oxidativa, posteriormente a aminopiridina é inserida no ciclo, havendo coordenação do átomo de azoto do grupo NH_2 . Posteriormente através da base utilizada, $t\text{-BuONa}$, o átomo de bromo é eliminado. A base volta novamente a ser utilizada, neste caso é retirado o protão do grupo NH_2 . Por fim, no processo de eliminação redutiva, é formado o produto pretendido e o complexo de paládio é regenerado.

Seguidamente o produto resultante do ciclo anterior é inserido no ciclo de Heck, onde o paládio é inserido na ligação $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Br}$ por um passo de adição oxidativa com posterior acoplamento C-C intramolecular na enamina. O próximo passo no complexo catalítico envolve a regeneração do complexo catalítico com eliminação redutiva catalisada com base resultante do intermediário hidropaládio. No **Esquema II-2** está representado a formação do intermediário imina/enamina assim como o esquema geral da reacção de Heck que foi aplicada a esta síntese.



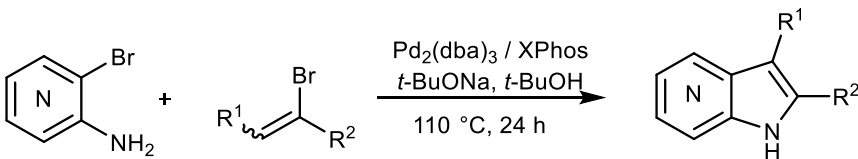
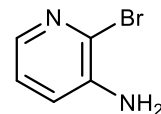
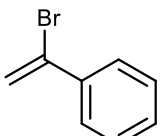
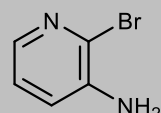
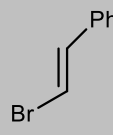
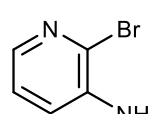
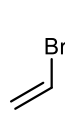
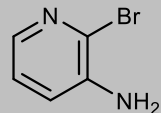
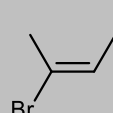
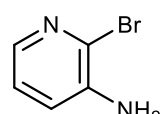
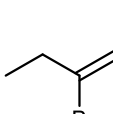
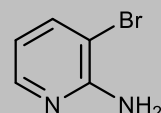
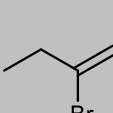
Acoplamento cruzado C-N (intermolecular)

Reacção de Heck (intramolecular)



Esquema II- 2- Mecanismo de formação de imina/enamina ^[99] e sequente inserção da mesma no ciclo de Heck, para síntese de azaindole.

Tabela II- 1- Apresentação das várias aminopiridinas utilizadas com os respectivos brometos de vinilo.

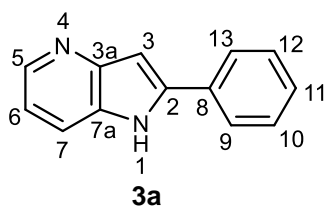
<div style="text-align: center;">  </div>			
Entrada	Amino-o-bromopiridina	Brometo de vinilo	Rendimento
1	 1b	 2a	82 %
2	 1b	 2b	2 %
3	 1b	 2c	-
4	 1b	 2d	28 %
5	 1b	 2e	21 %
6	 1d	 2e	15 %

No primeiro ensaio realizado a 3-amino-2-bromopiridina (**1b**) foi reagida com o α -bromoestireno (**2a**). A reacção foi seguida por CCD, onde se pode comprovar a conversão da aminopiridina halogenada no produto desejado, o azaindoles (**3a**), cuja estrutura foi confirmada

através da análise espectral. Pela análise do espectro de IV, pode-se constatar a presença de uma banda a 3584 cm^{-1} , correspondente à vibração da ligação N-H. Ainda é possível verificar a ausência de uma banda correspondente à ligação C-Br, o que mostra que esta ligação desapareceu do material de partida. Para tornar a leitura e identificação dos sinais mais fácil, foi atribuída uma numeração aos átomos de carbono e próton de todas as estruturas sintetizadas.

Relativamente aos espectros de RMN, ^1H e ^{13}C , é possível identificar em ambos os espectros sinais característicos desta estrutura. No espectro de ^1H RMN, é possível identificar o sinal a 11,79 ppm referente à ressonância do próton N-H, e a 7,06 ppm, com intensidade relativa de 1 H, o sinal correspondente ao próton H3 do anel de pirrole do azaindole. No espectro ^{13}C RMN é possível identificar o sinal a 99,13 ppm referente ao carbono C_3 do anel de pirrole e os sinais a 140,83 e 131,49 ppm, que nos mostra que o azaindole pretendido é substituído na posição 2. A caracterização está representada na **Tabela II-2**. Os dados espectroscópicos destes compostos estão de acordo com os referidos na literatura. ^{[100] [101]}

Tabela II- 2- Dados espectroscópicos do composto **3a**.



¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆)	δ (ppm)	¹³ C RMN (101 MHz, DMSO-d ₆)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}
H1	11,79 (s, NH, 1H)	C2	140,83	3584 (N-H), 1569 (C=C), 1362 (C-N).
H3	7,06 (s, 1H)	C3	99,13	
H5	8,31 (d, J = 3,5 Hz, 1H)	C3a	146,94	
H6	7,10 (dd, J = 8,1; 4,6 Hz, 1H)	C5	142,87	
H7	7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H)	C6	116,63	
H9	7,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H)	C7	118,03	
H10	7,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H)	C7a	129,89	
H11	7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H)	C8	131,49	
H12	7,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H)	C9	125,39	
H13	7,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H)	C10	128,99	
		C11	128,25	
		C12	128,99	
		C13	125,39	

Além desta aminopiridina, que originou o 4-azaindoles, foram testadas outras aminopiridinas halogenadas, com o átomo de azoto do anel da piridina em posições diferentes, que resultaram no 5, 6 e 7-azaindoles. Estes três azaindoles distintos foram sintetizados pelo restante grupo de investigação que trabalhava em parceria neste projecto. Os rendimentos obtidos para o 4, 5, 6, 7-azaindoles foram 82 %, 57 %, 48 % e 19 %, respectivamente. ^[102]

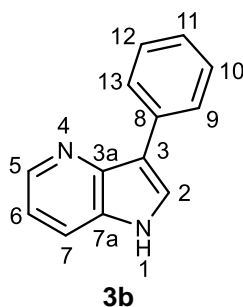
Uma vez que foram sintetizados os quatro azaindoles, foi possível observar a diferente reactividade das aminopiridinas de partida. Através dos rendimentos da reacção, podemos verificar que as quatro aminopiridinas utilizadas têm reactividades muito diferentes quando comparado com o mesmo brometo, reflectindo-se na eficiência sintética do azaindole correspondente. As aminopiridinas mais reactivas são a 3-amino-2-bromopiridina (**1b**) e a 4-amino-3-bromopiridina (**1a**), que originam respectivamente o 4 e 5-azaindole.

Como estes resultados foram bastante promissores, houve interesse em testar outros brometos de vinilo. Uma vez que a 3-amino-2-bromopiridina (**1b**) é mais reactiva do que as restantes aminopiridinas, foi esta que primeiramente foi utilizada para testar os diferentes brometos de vinilo, tendo-se utilizado o β -bromoestireno (**2b**). A reacção foi seguida por CCD, onde se verificou que apesar de formação de produto desejado, a mistura reaccional era bastante complexa, observando-se a formação de vários outros produtos.

Para o substrato (**1b**) com o brometo (**2b**) observou-se a formação de produto em quantidades muito vestigiais – 2% rendimento – tendo sido isolada a partir de uma mistura bastante complexa, detectada por ^1H RMN.

Independentemente disso foi possível observar o produto desejado, o azaindole **3b**. Pela análise do espectro de ^1H RMN, é possível identificar um sinal a cerca de 7,89 – 7,82 ppm, que integra para 2H, que é relativo aos prótons H2 e H7. O próton H2 é bastante relevante para a caracterização deste composto uma vez que é referente ao próton do anel de pirrole formado na reacção. Os dados espectroscópicos estão apresentados na **Tabela II-3**. Os dados espectroscópicos destes compostos estão de acordo com os referidos na literatura.^[103]

Tabela II- 3- Dados espectroscópicos do composto **3b**.



¹ H NMR (400 MHz, MeOD)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}
H2	7,89 – 7,82 (m, H ₇ , 2H)	3043 (=C-H),
H5	8,38 (d, J = 4,2 Hz, 1H)	1604 (C=C),
H6	7,27 – 7,17 (m, 2H)	1346 (C-N)
H7	7,89 – 7,82 (m, 2H)	
H9	7,97 – 7,90 (m, 2H)	
H10	7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H)	
H11	7,27 – 7,17 (m, 2H)	
H12	7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H)	
H13	7,97 – 7,90 (m, 2H)	

O ensaio em que se usou a 3-amino-2-bromopiridina (**1b**) com o β-bromoestireno (**2b**) não correu como esperado, pois deu uma mistura bastante complexa, em que a purificação da mesma foi muito difícil. Pensou-se que o resultado obtido poderia ser devido a impedimento estereoquímico e utilizou-se então a mesma aminopiridina mas com o brometo (**2c**). Esta reacção foi seguida por CCD, e observou-se a formação de uma mistura bastante complexa.

Foi testado outro brometo, o (*E*)-2-bromo-2-butenos (**2d**), com a 3-amino-2-bromopiridina (**1b**). A reacção foi seguida por CCD, onde se verificou a conversão do material de partida no produto desejado – azaindoles **3c** - comprovado pela análise espectral. Pela análise do espectro de IV, pode-se constatar a presença de uma banda a 2935 cm⁻¹, correspondente à vibração da ligação C-H (alcanos) e de uma banda a 1369 cm⁻¹, relativa à vibração da ligação N-H.

Através da análise do ¹H RMN é possível identificar um sinal a 8,15 ppm, referente à ressonância do protão NH, a 2,32 e a 2,42 ppm correspondentes aos protões metílicos (grupo CH₃). Esta estrutura pode ainda ser comprovada por ¹³C RMN, através do sinal a 135,54 e 108,20 ppm, que nos remete para a substituição do azaindoles na posição 3 e 2, respectivamente. A caracterização está representada na **Tabela II-4**. Os dados espectroscópicos destes compostos estão de acordo com os referidos na literatura. ^[62]

Tabela II- 4- Dados espectroscópicos do composto **3c**.

<div style="text-align: center;"> <p>3c</p> </div>				
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}
H1	8,15 (br s, NH, 1H)	C2	135.54	2935 (CH ₃), 1584 (C=C), 1369 (C-N).
H5	8,39 (dd, J = 4,6; 1,0 Hz, 1H)	C3	108.20	
H6	7,00 (dd, J = 8,0; 4,8 Hz, 1H)	C3a	146.94	
H7	7,51 (dd, J = 8,0; 1,0 Hz, 1H)	C5	142.10	
H8	2,42 (s, 3H)	C6	115.82	
H9	2,32 (s, 3H)	C7	117.04	
		C7a	128.56	
		C8	12.26	
		C9	7.59	

Após terem sido testados estes quatro brometos, os resultados sugerem que para além do efeito electrónico do anel da aminopiridina utilizada, a substituição dos diferentes brometos de vinilo também influenciam o sucesso da reacção.

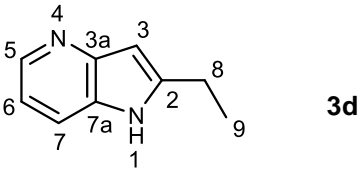
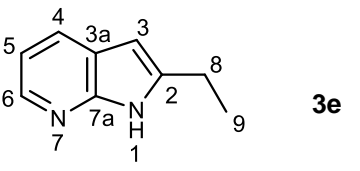
Por último, foram testadas duas aminopiridinas diferentes, a 2-amino-3-bromopiridina (**1d**) e a 3-amino-2-bromopiridina (**1b**) com o 2-bromo-1-buteno (**2e**). Como já era de esperar, os resultados destas duas reacções foram diferentes. Sendo a 3-amino-2-bromopiridina (**1b**) um composto mais reactivo do que a 2-amino-3-bromopiridina (**1d**), o resultado e o rendimento foi melhor. Ambas as reacções foram seguidas por CCD, e tanto numa como na outra se pode comprovar o desaparecimento do material de partida e respectiva formação do produto desejado. Sendo as estruturas dos produtos obtidos bastantes semelhantes, a análise e discussão do ¹H RMN e ¹³C RMN pode ser feita para ambas.

Tanto o composto **3d** como o composto **3e** podem ser comprovados através da análise espectral.

Quanto à espectroscopia de IV, ambos os compostos têm a presença de uma banda a 2955 cm^{-1} relativa à vibração ligação C-H (grupo metilo) e a 1311 cm^{-1} alusiva a vibração da ligação C-N. Estas duas bandas podem ir comprovando a presença do composto desejado.

Relativamente ao espectro de ^1H RMN e ^{13}C RMN, tanto um produto como o outro podem nos remeter para o produto pretendido. No espectro de ^1H RMN, o composto **3d**, apresenta um sinal a 10,84 ppm, referente á ressonância do protão N-H; a 6,20 ppm um singuleto, com intensidade relativa 1H, que diz respeito ao protão H3; a 2,89 ppm com intensidade relativa 2H e a 1,40 ppm com intensidade relativa de 3H, que correspondem, respectivamente, ao grupo CH_2 e CH_3 do 4-azaindole (**3d**). Quanto ao composto **3e**: apresenta um sinal a 9,18 ppm, referente ao protão NH; a 6,45 ppm, um sinal com intensidade relativa de 1H, que diz respeito ao protão H3; a 2,85 ppm com intensidade relativa 2H e a 1,36 com intensidade relativa de 3H que correspondem respectivamente ao grupo CH_2 e CH_3 do 7-azaindole (**3e**). Estes sinais são característicos da estrutura pretendida uma vez que o grupo NH indica-nos que houve ligação ao grupo NH_2 do material de partida, o sinal que corresponde à posição 3 de ambas as estruturas é característico pois corresponde ao anel de pirrole que foi formado durante a reacção, e os outros dois sinais relativos ao grupo CH_2 e CH_3 , indica-nos a presença do grupo etilo. No espectro de ^{13}C RMN, existem dois sinais característico, o sinal da posição 2 e 3 de ambas as estruturas. No composto **3d** o sinal da posição 2 aparece a 146,23 ppm, enquanto que no composto **3e** surge a 142,86 ppm. Relativamente à posição C3, no composto **3d** o sinal aparece a 99,51 ppm e no composto **3e** aparece a 96,74 ppm. A caracterização está representada na **Tabela II-5**. Os dados espectroscópicos destes compostos estão de acordo com os referidos na literatura.^{[104] [105]}

Tabela II- 5- Dados espectroscópicos do composto **3d** e **3e**.

<div>  </div>					<div>  </div>				
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}
H1	9,18 (br s, NH, 1H)	C2	146,23	3057 (=C-H), 2926 (CH ₂), 2854 (CH ₃), 1568 (C=C), 1349 (C-N).	H1	10,84 (br s, NH, 1H)	C2	142,86	2926 (CH ₂), 2855 (CH ₃), 1585 (C=C), 1311 (C-N)
H3	6,45 (s, 1H)	C3	99,51		H3	6,20 (s, 1H)	C3	96,74	
H5	8,38 (dd, <i>J</i> = 4,6; 1,2 Hz, 1H)	C3a	147,32		H4	7,83 (dd, <i>J</i> = 7,7; 1,0 Hz, 1H)	C3a	121,78	
H6	7,02 (dd, <i>J</i> = 8,1; 4,8 Hz, 1H)	C5	142,42		H5	7,03 (dd, <i>J</i> = 7,7; 4,8 Hz, 1H)	C4	127,75	
H7	7,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H)	C6	115,90		H6	8,21 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H)	C5	115,76)	
H8	2,85 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H)	C7	117,62		H8	2,89 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H)	C6	141,05	
H9	1,36 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H)	C7a	129,25		H9	1,40 (dd, <i>J</i> = 18,9; 11,3 Hz, 3H)	C7a	149,14	
		C8	21,97				C8	21,92	
		C9	13,17				C9	13,24	

Embora não tenha sido testado mais nenhum brometo, o grupo que trabalhava também neste projecto testou outros brometos de vinilo cíclicos.^[102] O que se pode concluir que brometos de vinilo cíclicos aumentam a estabilidade do intermediário imina/enamina, o que favorece a reacção. Quanto aos brometos de vinilo utilizados, os resultados podem sugerir que a presença de um substituinte alquilo ou arilo para o bromo na unidade alceno pode favorecer a síntese de azaindole.

Após estes estudos, as observações e conclusões retiradas indicam que o método pode ser adequado para a síntese de azaindole substituído na posição 2 e 3.

II. 3– Síntese da azaindoles a partir de amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas

Os resultados das aminopiridinas livres com os diferentes brometos de vinilo foram bastantes promissores, tendo dado rendimentos bastante razoáveis. Com o objectivo de sintetizar azaindoles com um maior número de substituintes, tentou-se então fazer azaindoles a partir de amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas. Desta forma, os azaindoles 1,2-dissubstituídos ou 1,3-dissubstituídos, necessários à síntese dos candidatos a anti-inflamatórios (**Figura II-1**) seriam produzidos por uma via sintética que evita a *N*-arilação do núcleo de azaindole, que de acordo com a literatura é difícil.

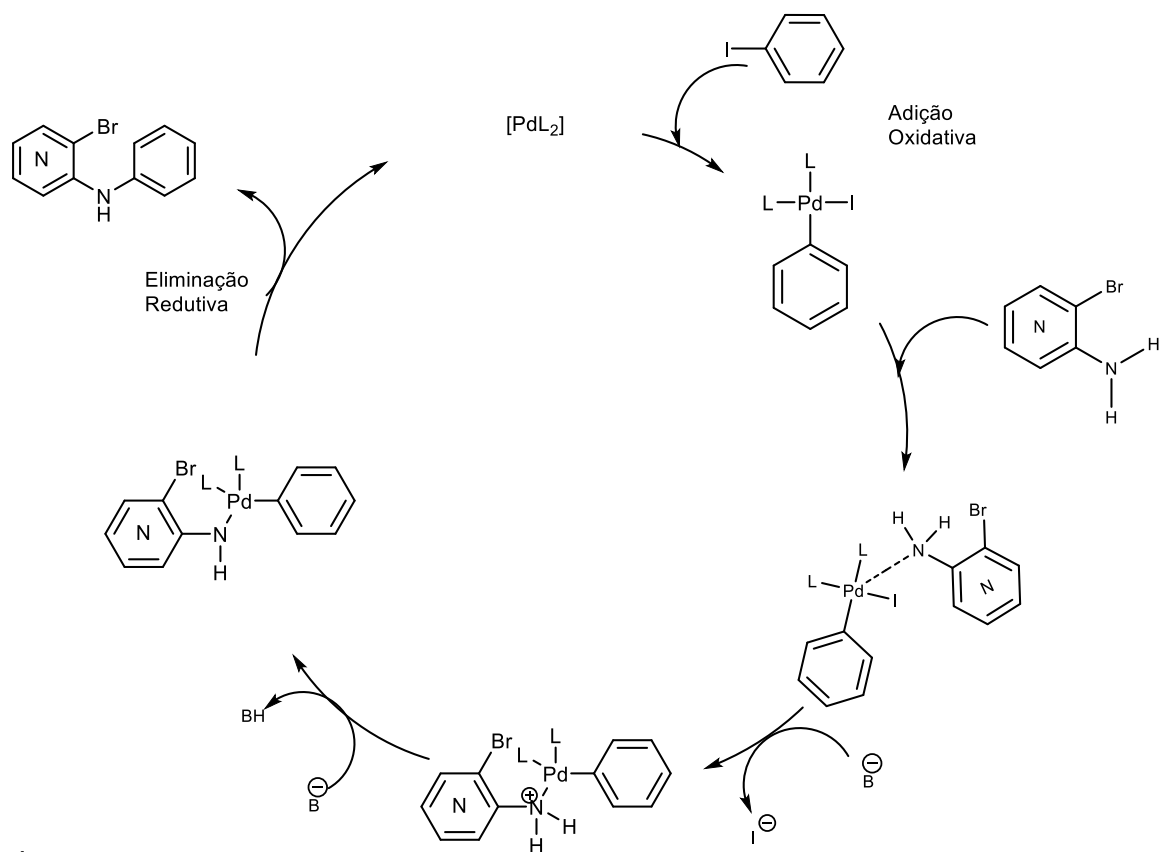
Na literatura a *N*-arilação de azaindoles encontra-se reportada.^[106] No entanto, estes métodos não são muito eficientes pois apresentam rendimentos relativamente baixos. Desta forma, pensou-se realizar a reacção em cascata com a aminopiridina já arilada.

Para a *N*-arilação de aminopiridinas optou-se por utilizar o ligando XantPhos, uma vez que provou ser o ligando que resultaria com maior sucesso nas reacções de *N*-arilação de aminoheterociclos, inclusive aminopiridinas, com haletos de arilo, tal como foi descrito por Yin e restante equipa de trabalho.^[107]

A arilação das quatro aminopiridinas, ocorreu através de um protocolo de aminação de Buchwald-Hartwig catalisada por paládio, onde se utilizou Pd₂(dba)₃ como fonte de paládio, XantPhos como ligando, *t*-BuONa como base e iodo benzeno como parceiro de acoplamento.

O método foi baseado num protocolo descrito por Sakamoto^[108] para a arilação de aminopiridinas halogenadas.

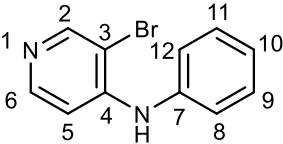
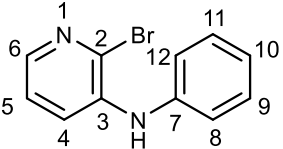
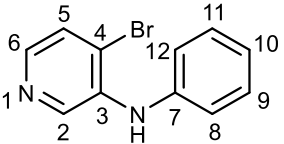
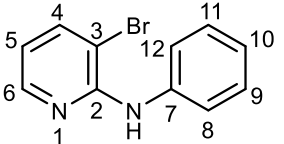
O esquema da aminação de Buchwald-Hartwig que foi aplicada a esta reacção está apresentado no **Esquema II-3**. Primeiramente há inserção do complexo de paládio na ligação C-I, num processo de adição oxidativa, posteriormente a aminopiridina é inserida no ciclo, havendo coordenação do átomo de azoto do grupo NH₂. Posteriormente através da base utilizada, *t*-BuONa, o átomo de iodo é eliminado. A base volta novamente a ser utilizada, neste caso é retirado o protão do grupo NH₂. Por fim, no processo de eliminação redutiva, é formado o produto pretendido e o complexo de paládio é regenerado.



Esquema II- 3- Mecanismo para aaminação de Buchwald-Hartwig de amino-o-bromopiridinas.

A **Tabela II-6** resume os produtos obtidos em cada reacção bem como os seus dados espectroscópicos. ^[99]

Tabela II- 6- Caracterização de amino-o-bromo-N-fenilpiridinas.

				
	4a	4b	4c	4d
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)				
NH	6,57 (s, NH, 1H)	6,14 (br s, NH, 1H)	5,96 (s, NH, 1H)	7,11 – 6,99 (m, NH, 2H)
H2	8,48 (s, 1H)	-	8,50 (s, 1H)	-
H4	-	7,42 (dd, <i>J</i> = 8,1; 1,5 Hz, 1H)	-	7,74 (dd, <i>J</i> = 7,7; 1,4 Hz, 1H)
H5	6,91 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H)	7,18 – 7,04 (m, 4H)	7,45 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H)	6,64 (dd, <i>J</i> = 7,7; 4,8 Hz, 1H)
H6	8,13 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H)	7,84 (dd, <i>J</i> = 4,5; 1,5 Hz, 1H)	7,92 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H)	8,17 (dd, <i>J</i> = 4,7; 1,3 Hz, 1H)
H8	7,31 – 7,15 (m, 3H)	7,18 – 7,04 (m, 4H)	7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H)	7,63 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H)
H9	7,41 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H)	7,35 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H)	7,35 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H)	7,36 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H)
H10	7,31 – 7,15 (m, 3H)	7,18 – 7,04 (m, 4H)	7,10 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H)	7,11 – 6,99 (m, 2H)
H11	7,41 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H)	7,35 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H)	7,35 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H)	7,36 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H)
H12	7,31 – 7,15 (m, 3H)	7,18 – 7,04 (m, 4H)	7,18 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H)	7,63 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H)
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)				
C2	151,43	131,71	137,95	151,96
C3	108,42	139,48	138,91	106,47
C4	148,31	121,23	121,11	140,33
C5	107,83	123,45	127,74	115,72
C6	148,68	139,85	141,29	146,52
C7	138,47	140,04	140,58	139,81

C8	123,56	121,32	120,73	120,14
C9	129,87	129,77	129,85	129,03
C10	125,69	124,05	123,83	122,98
C11	129,87	129,77	129,85	129,03
C12	123,56	121,32	120,73	120,14

IV (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$

3385 (N-H),	3392 (N-H),	3249 (N-H),	3409 (N-H),
3045 (C(Ar)-H),	3059 (=C-H),	1592 (C=C),	3050 (=C-H),
1581 (C=C),	1592 (C=C),	1325 (C-N),	1600 (C=C),
1335 (C-N),	1318 (C-N),	752 (C-Br).	1325 (C-N),
754 (C-Br)	753 (C-Br)		754 (C-Br)

Rendimiento

87%	99%	79%	94%
-----	-----	-----	-----

Através de CCD, foi possível monitorizar a evolução da reacção e verificar a conversão da aminopiridina de partida em aminopiridina arilada em todos os casos. Apesar do efeito electrónico e reactividade de cada aminopiridina ser diferente, em todos os casos se verificaram rendimentos bastante elevados. Por análise espectral, pôde-se comprovar que os produtos obtidos foram os desejados (**4a-4d**).

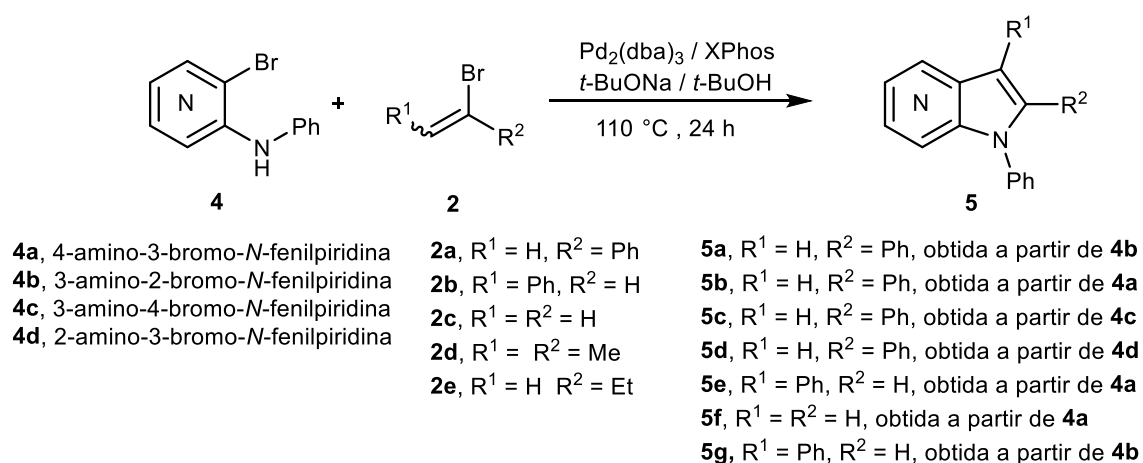
Pela análise do espectro de IV das amino- α -bromo-*N*-fenilpiridinas, pode-se constatar a presença de uma banda entre 3200 – 3400 cm⁻¹, dependendo da aminopiridina utilizada, referente à vibração da ligação da ligação N-H, e a banda alusiva à ligação C-Br, a cerca de 754 cm⁻¹ para todos os compostos.

No que diz respeito à análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, é possível identificar em ambos os espectros, sinais característicos da presença dos produtos desejados. No espectro de ¹H RMN, o sinal característico da presença do composto pretendido é o sinal correspondente à ressonância do protão N-H, que aparece no espectro de todos os compostos.

No espectro de ¹³C RMN o sinal a cerca de 140 ppm é correspondente ao carbono C7 de todos os compostos, que mostra a formação de uma nova ligação C-C. Os dados espectroscópicos destes compostos estão de acordo com os referidos na literatura.^[108]

Depois de terem sido sintetizadas as quatro aminopiridina ariladas, procedeu-se à síntese dos azaindoles utilizando estas aminopiridinas como material de partida (**Esquema II-4**). As reacções decorreram nas condições usadas com as aminopiridinas livres. Nesta síntese foi também testado o uso de dois tipos de ligandos.

O mecanismo desta reacção é igual ao das aminopiridinas livres descrito no **capítulo II.2** e representado no **Esquema II-2**. Diferindo apenas de aminopiridinas livres para aminopiridinas ariladas.



Esquema II- 4- Síntese de azaindole via reacção cascata acoplamento cruzado C-N/ reacção de Heck a partir de aminopiridina *N*-ariladas.

Primeiramente foi estudada a síntese das quatro aminopiridinas ariladas (**4a-4d**) com o α -bromoestireno (**2a**), visto ter sido este brometo de vinilo mais promissor relativamente às aminopiridinas livres. Como anteriormente já tinha sido mencionado, e depois dos estudos que foram efectuados, onde se conclui que além da influência da reactividade das aminopiridinas, os brometos de vinilo também podem influenciar o sucesso da reacção, tentou-se então sintetizar os azaindoles usando os brometos (**2b**) e o (**2c**). No entanto, nestas duas reacções não foi observada a formação de nenhum produto. Os resultados acabam por não ser totalmente surpreendentes, uma vez que as amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas são estereoquimicamente impedidas, dificultando assim a reacção com o brometo de vinilo.

Experimentou-se então mudar o ligando neste tipo de reacções. Estruturalmente o XPhos e o DavePhos são diferentes, podendo influenciar a reacção. (**Figura II-2**).

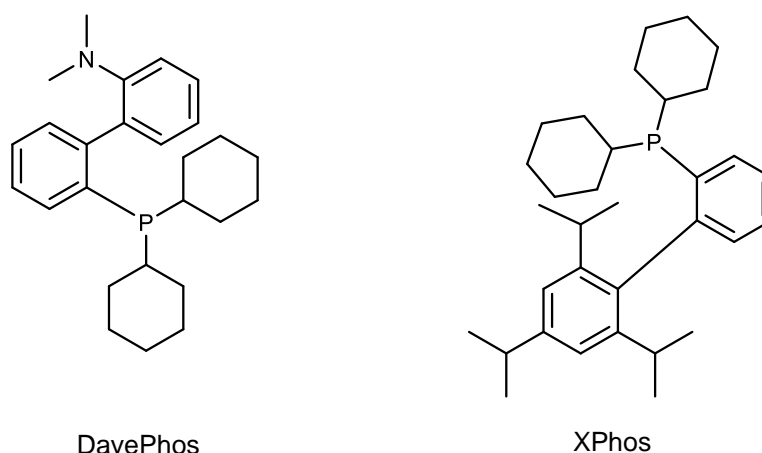
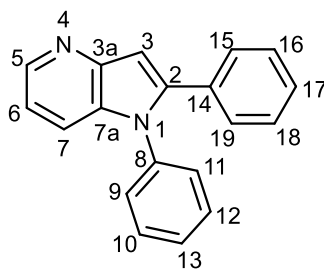


Figura II- 2- Estrutura dos ligandos DavePhos e XPhos.

Assim sendo, utilizou-se a 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina (**4b**) e o α -bromoestireno (**2a**) na presença do ligando DavePhos. A reacção foi acompanhada por CCD, onde se verificou a presença do produto pretendido em quantidades muito vestigiais. O composto **5a** foi identificado através da análise espectral. Como o composto foi isolado numa quantidade muito vestigial, apenas foi possível fazer o espectro de RMN de protão.

No espectro de ^1H RMN, o sinal a 7,02 ppm é característico desta estrutura, uma vez que confirma a presença do anel de pirrole. Os dados espectroscópicos do produto estão representados na **Tabela II-7**. Estes dados estão de acordo com os referidos na literatura.^[109]

Tabela II- 7- Dados do espectro de ^1H RMN do composto **5a**.



5a

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)	δ (ppm)
H3	7,02 (s, 1H)
H5	8,51 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H)
H6	7,11 (dd, $J = 8,0; 4,4$ Hz, 1H)
H7	7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)
Ar-H	7,46 – 7,38 (m, Ar-H, 3H)
Ar-H	7,28 – 7,22 (m, Ar-H, 7H + CDCl_3)

Como a reacção com o ligando DavePhos, embora com um rendimento muito baixo, resultou, fez-se outro ensaio mas com um brometo de vinilo diferente. Utilizou-se a 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina (**4b**) com o β -bromoestireno (**2b**). No entanto esta reacção não deu qualquer resultado.

Os resultados obtidos nestes ensaios sugerem que por alteração das condições reaccionais e optimização para este tipo de reacção, talvez seja possível sintetizar azaindoles dissustituídos na posição 1,2 ou 1,3.

II. 4– Síntese da azaindoles a partir de amino-*o*-bromo-*N*-benzilpiridinas

Como foi dito anteriormente, os azaindoles dissustituídos na posição 1,2 ou 1,3, são extremamente importantes na química medicinal, nomeadamente, como candidatos a fármacos anti-inflamatórios.

A síntese de azaindoles a partir de aminopiridinas ariladas não ocorreu com sucesso. Com o objectivo de contornar este problema e sintetizar azaindoles disubstituídos, tentou-se fazer este tipo de compostos partindo de aminopiridinas benziladas.

As aminopiridinas benziladas podem ser vantajosas em relação as ariladas uma vez que, além de terem um menor impedimento estereoquímico, têm também um efeito electrónico diferente, pois é esperado que as aminopiridinas benziladas sejam mais nucleófilas que as ariladas, podendo assim levar ao sucesso desta reacção.

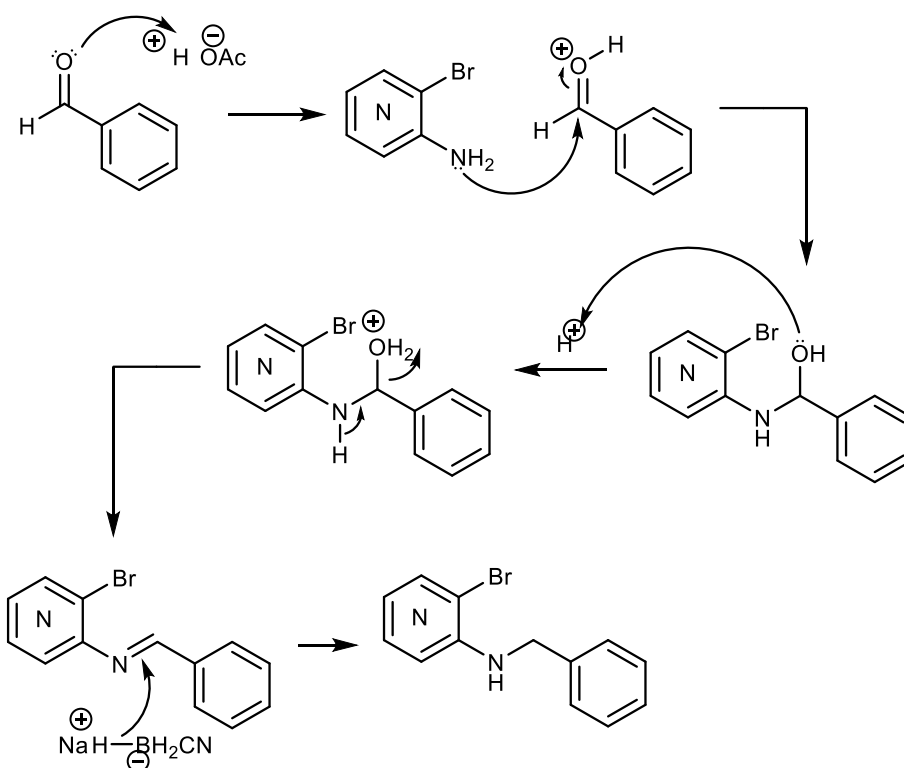
O procedimento para este tipo de reacções foi idêntico ao que foi seguido para as aminopiridinas ariladas. Tentou-se fazer a *N*-benzilação das aminopiridinas livres, e depois com estes compostos fazer a reacção em cascata.

As condições e a optimização para a *N*-benzilação de aminopiridinas ainda não estavam alcançadas, por este motivo, foram testados vários métodos para esta síntese.

II. 4.1 – Método A para a *N*-benzilação de aminopiridinas

Esta síntese de aminopiridinas benziladas adaptou-se um método já descrito na literatura para anilinas, por Song, ^[110], por condensação de um aldeído com a aminopiridina, em meio ácido.

Neste mecanismo há um ataque do grupo amina ao carbonilo do aldeído, o qual se encontra activado devido ao meio ácido. De seguida existe formação da imina, a qual é reduzida por tratamento com o agente redutor cianoborohidreto de sódio (**Esquema II-5**).



Esquema II- 5- Mecanismo para a síntese de aminopiridinas *N*-benziladas através do método A.

A primeira etapa desta reacção passa pela formação de imina, tal não se observou ao acompanhar a reacção por CCD.

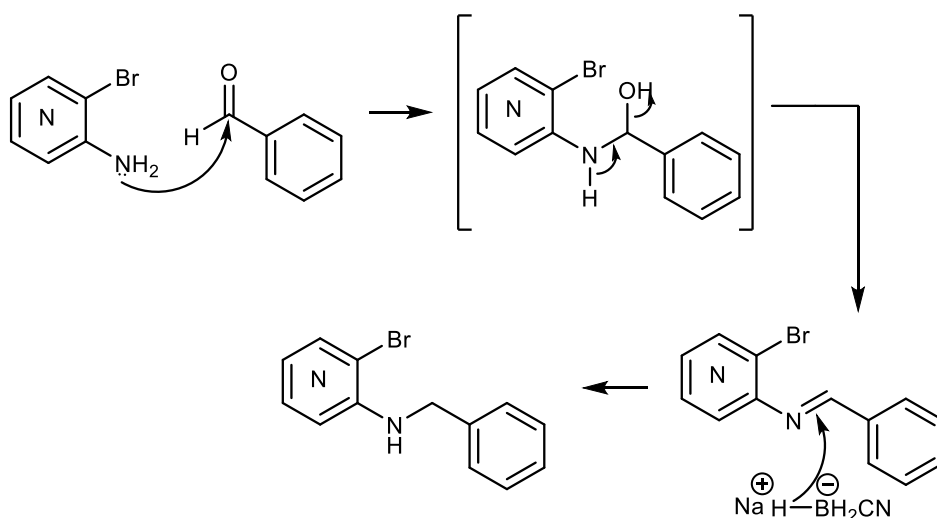
II. 4.2 – Método B para a *N*-benzilação de aminopiridinas

Esta síntese de *N*-benzilaminopiridinas procedeu de acordo com o já descrito na literatura para anilinas, por Song ^[110]. Embora esta síntese tenha sido apoiada neste trabalho já descrito, fez-se algumas alterações.

Após interpretação do método A, chegou-se a conclusão que o meio ácido podia não estar a favorecer a reacção.

As iminas são extremamente sensíveis à água, então para que não houvesse quaisquer vestígios de água na reacção, e de forma a não destruir a imina formada, foram utilizados peneiros moleculares 3Å.

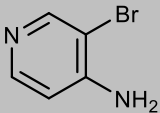
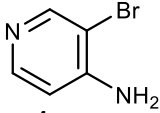
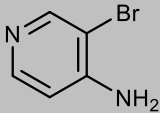
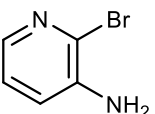
Esta reacção numa primeira fase passa pela condensação da aminopiridina com o benzaldeído, para formar a imina correspondente. Posteriormente há um processo de redução com um agente redutor. Neste mecanismo, existe uma adição nucleófila do grupo NH₂ da aminopiridina ao carbono electrófilo do grupo carbonilo do benzaldeído, dando origem a um hemiaminal intermediário, que posteriormente perde um molécula de H₂O e forma a imina. De seguida o cianoborohidreto de sódio actua como agente redutor, reduzindo a imina a amina (**Esquema II-6**).



Esquema II- 6- Mecanismo para a síntese de aminopiridinas *N*-benziladas através do método B.

A reacção foi feita em várias condições de forma a encontrar a síntese com melhor rendimento. As condições estão descritas na **Tabela II-8**.

Tabela II- 8- Condições da síntese da reacção de *N*-benzilação.

Entrada	Aminopiridina	Benzaldeído (equiv)	Solvente	T °C	Rendimento
7	 1a	1,5	Tolueno (c = 0,4 M)	110 °C	-
8	 1a	1,5	Xileno (c = 0,4 M)	140 °C	23 %
9	 1a	3	Xileno (c = 0,4 M)	140 °C	36 % ^{a)}
10	 1b	3	Xileno (c = 0,4 M)	140 °C	77 % ^{a)}

a) – Reacção em tubo selado

Algumas das reacções foram feitas em tubo selado. Quando a reacção é realizada em tubo selado é favorecida uma vez que as condições reaccionais se mantêm, inclusive a concentração de solvente. Nesta síntese foram testados dois solventes, dando origem a diferentes resultados. A influência do solvente é bastante significativa, pois estas reacções são favorecidas a temperaturas muito altas, e visto que a temperatura de ebulição do xileno é maior do que a do tolueno, utilizando o xileno como solvente, a temperatura de reacção pode ser aumentada.

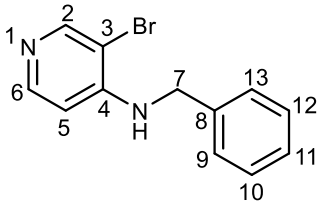
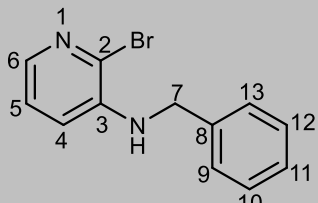
Anteriormente já foi referida a reactividade das aminopiridinas, e mais uma vez, neste tipo de reacções existe diferença nos resultados obtidos com diferentes aminopiridinas. Sendo a 3-amino-2-bromopiridina (**1b**) um composto mais reactivo do que a 4-amino-3-bromopiridina

(1a), a reacção com a aminopiridina (1b) resultou num melhor rendimento. Foram testadas então a 3-amino-2-bromopiridina (1b) e a 4-amino-3-bromopiridina (1a). A reacção foi acompanhada por CCD, e em ambas as reacções foi observado a formação de imina e posteriormente a redução desta, que resulta no composto pretendido. Ambos os compostos podem ser identificados por análise espectral.

Quanto a espectroscopia de IV, pode-se constatar a presença de uma banda a cerca de 3400 cm^{-1} , referente à vibração da ligação da ligação N-H, é ainda possível identificar uma banda a cerca de 2925 cm^{-1} alusiva ao grupo CH_2 do grupo benzilo.

No que diz respeito à análise dos espectros de ^1H RMN é possível identificar no espectro, sinais característicos da presença dos produtos pretendidos. A cerca de 4,40 ppm é possível identificar o sinal com intensidade relativa de 2H, correspondente à ressonância dos prótons metilénicos. A **Tabela II-9** apresenta as caracterizações dos produtos obtidos em cada reacção.

Tabela II- 9- Dados espectroscópicos dos compostos **6a** e **6b**.

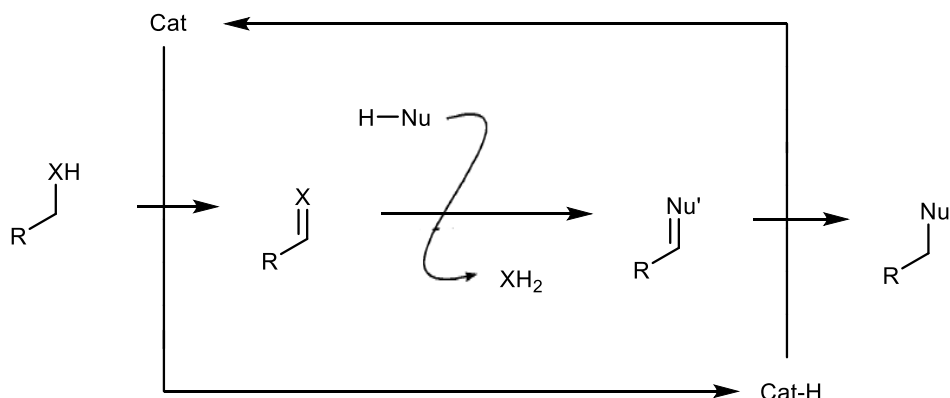
		
6a		
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}
H2	8,43 (s, 1H)	3404 (N-H),
H5	6,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H)	2925 (CH ₂),
H6	8,16 (d, J = 2 Hz, 1H)	1593 (C=C),
H7	4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H)	732 (C-Br).
Ar-H	7,44 – 7,30 (m, 5H)	
		
6b		
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}
H4	6,77 (dd, J = 8,0; 1,4 Hz, 1H)	3413 (N-H),
H5	7,03 (dd, J = 7,9; 4,6 Hz, 1H)	3061 (=C-H),
H6	7,70 (dd, J = 4,5 Hz; 1,5 Hz, 1H)	2925 (CH ₂),
H7	4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H)	1582 (C=C),
Ar-H	7,37 – 7,30 (m, 5H)	1325 (C-N),
		743 (C-Br).

II. 4.3 – Método C para a *N*-benzilação de aminopiridinas

Estes ensaios para a síntese de *N*-benzilaminopiridinas procederam de acordo com um protocolo da literatura desenvolvido para aminopiridinas, reportado por Martínez e seus colaboradores.^[111]

Neste trabalho foi utilizado um novo catalisador – magnetite. Este metal é um bom catalisador para *N*-alquilação selectiva de amins aromáticas utilizando álcool benzílico como precursores de uma espécie electrófila. Este catalisador é selectivo, e tem capacidade de diferenciar entre amins aromáticas e alifáticas, bem como entre álcoois benzílicos e alifáticos.

Este trabalho baseia-se na *hydrogen autotransfer* que actualmente tem suscitado bastante interesse nos processos de formação da ligação C-C. (**Esquema II-7**).



Esquema II- 7- Esquema geral para o processo de autotransferência de hidrogénio.

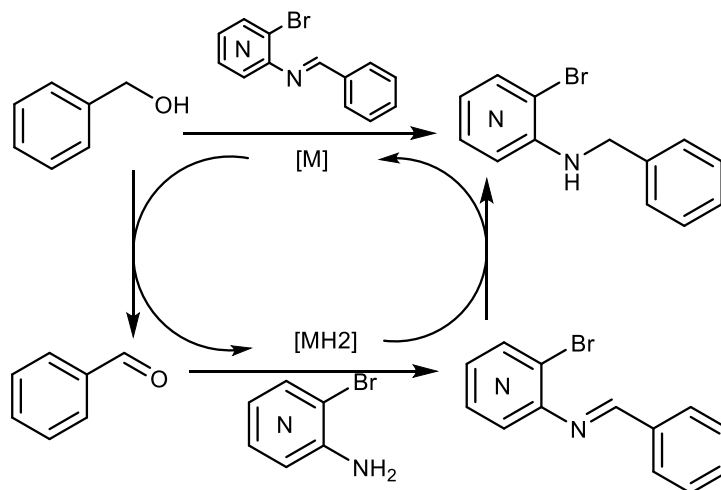
O interesse deste tipo de reacções está no facto de se utilizar amins e outros compostos que contêm azoto, como nucleófilos para produzir produtos *N*-alquilados.

As aminopiridinas utilizadas no protocolo da literatura foram aminopiridinas não halogenadas, enquanto que, as utilizadas nos nossos ensaios eram aminopiridinas halogenadas, nomeadamente a 4-amino-3-bromopiridina. Por estes motivos, e devido à influência da presença do átomo de bromo no composto, na reacção com esta aminopiridina (**1a**) não se observou formação de produto.

II. 4.4 – Método D para a N-benzilação de aminopiridinas

Estes ensaios para a síntese de *N*-benzilaminopiridinas procederam de acordo com um protocolo da literatura desenvolvido para aminopiridinas, reportado por Bala e seus colaboradores. ^[112] Neste método os autores desenvolveram uma metodologia alternativa e amigável ao ambiente. Consiste numa metodologia *borrowing-hydrogen* catalisada por um metal, em que são utilizados álcoois de baixo custo e comercialmente disponíveis, tal como os agentes alquilantes. Neste trabalho é usada a ftalocianina de ferro(II), um ligando livre e verde, capaz de reduzir o grupo nitro, o grupo carbonilo e de fazer aminação reductiva. A ftalocianina de ferro(II) é um catalisador eficaz, barato e versátil para a *N*-alquilação de amins heterocíclicas.

Neste ciclo, o álcool benzílico é oxidado, posteriormente a aminopiridina é introduzida no ciclo, a qual sofre reacção com o benzaldeído, onde se forma a imina, seguidamente e por último, esta imina é reduzida, dando origem ao composto pretendido (**Esquema II-8**).



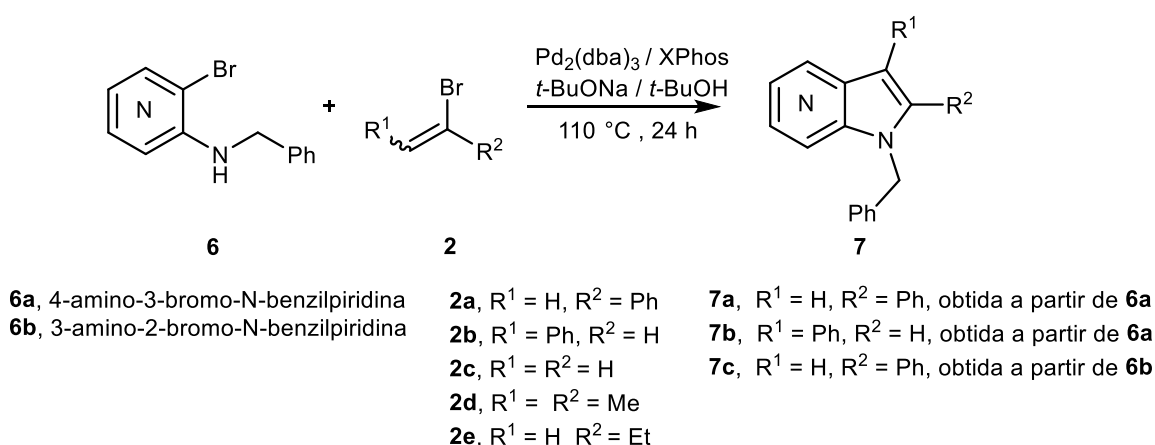
Esquema II- 8- Método para a N-alquilação de amins, utilizando a metodologia *borrowing-hydrogen* catalisada por um metal.

A aminopiridina utilizada no protocolo da literatura foi a 4-amino-2-bromopiridina, e esta reacção de benzilação ocorreu com sucesso. Contudo, quando aplicada a 4-amino-3-bromopiridina, que foi a utilizada nestes ensaios, a reacção ocorre sem qualquer resultado. A explicação mais eminente para a ocorrência destes resultados, pode estar como já explicado anteriormente na reactividade das aminopiridinas. Isto é, a reacção ocorreu com êxito para a 4-amino-2-bromopiridina, contudo quando se utilizava a 4-amino-3-bromopiridina, a reactividade é completamente diferente, devido à presença relativa do átomo de bromo, e isso influencia no sucesso da reacção.

II. 4.5 – Síntese de azaindole

Depois de terem sido preparadas as duas aminopiridinas benziladas (**6a**, **6b**), procedeu-se à síntese do azaindole correspondente utilizando estas aminopiridinas como material de partida. As reacções ocorreram nas mesmas condições das aminopiridinas livres, onde neste ensaio foram testados dois brometos de vinilo distintos e foram testados dois tipos de ligandos diferentes (**Esquema II-9**).

O mecanismo desta reacção é semelhante ao já descrito para as aminopiridinas livres (**capítulo II.2** e representado no **Esquema II-2**).

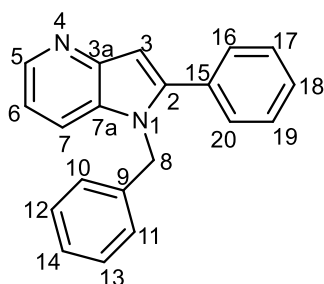


Esquema II- 9- Síntese de azaindole via reacção cascata acoplamento cruzado C-N/ reacção de Heck a partir de aminopiridina *N*-benziladas.

Os primeiros ensaios foram realizados com a 4-amino-3-bromo-*N*-benzilpiridina (**6a**) e com dois brometos diferentes, o α e β -bromoestireno, composto **2a** e **2b**, respectivamente. No entanto, não se observou qualquer resultado. Depois do resultado anterior, e como já se tinha verificado que as aminopiridinas têm diferentes reactividades, optou-se por utilizar a 3-amino-2-bromo-*N*-benzilpiridina (**6b**) com o α -bromoestireno (**2a**). Nesta reacção, embora com um rendimento muito baixo, foi possível observar a formação do produto desejado **7c**.

O composto **7c** pode ser identificado através da análise espectral. Pela análise do espectro de IV, pode-se constatar uma banda a 2927 cm⁻¹ referente à vibração da ligação da ligação C-H do grupo CH₂. Através da análise do espectro de ¹H RMN é possível identificar um sinal a 6,91 ppm, de intensidade relativa de 1H, referente à ressonância do protão da posição 3. Este protão confirma o fecho do anel de pirrole, ou seja, formação de azaindole. A **Tabela II- 10** apresenta a caracterização do produto obtido nesta reacção. Os dados espectroscópicos deste composto está de acordo com o referido na literatura. ^[85]

Tabela II- 10- Caracterização do composto **7c**.



7c

¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}
H3	6,91 (s, 1H)	3019 (=C-H),
H5	8,49 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H)	2927 (CH ₂).
H6	6,99 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H)	
H7	7,51 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H)	
H8	5,40 (s, 2H)	
Ar-H	7,49 – 7,36 (m, 5H)	
Ar-H	7,32 – 7,22 (m, 5H + CDCl ₃)	

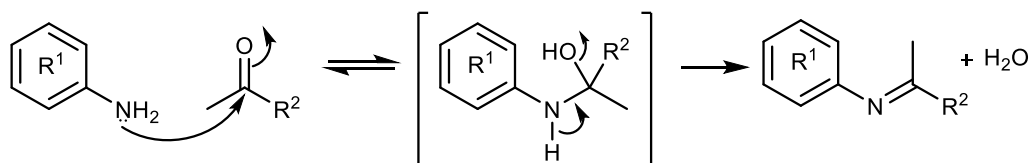
Apesar de nestas condições se ter obtido o produto pretendido com um rendimento muito baixo, foi realizada outra reacção em condições diferentes. Como se verificou que nos ensaios com a aminopiridina arilada o ligando DavePhos (**Figura II-2**) teve influência na reacção, foi realizada uma reacção com este ligando. Utilizou-se a 3-amino-2-bromo-*N*-benzilpiridina (**1i**) com o α-bromoestireno (**2a**) na presença do ligando DavePhos, contudo nesta reacção não se observou a formação de qualquer produto.

As reacções em cascata, em que se usou como substrato aminopiridinas *N*-benziladas, necessitam de uma procura das condições reaccionais para averiguar a viabilidade deste processo. Teriam que ser testadas mais condições reaccionais, quer a nível de solvente, de temperatura e de tempo de reacção.

II. 5 - Síntese iminas e sequente ciclicação oxidativa

Para a síntese de compostos azaindólicos tentou-se uma via alternativa adaptando-se um protocolo descrito por Wei ^[113], que envolve a formação de uma imina e posterior ciclicação oxidativa catalisado por paládio, descrito para indoles.

O mecanismo de formação de imina envolve a adição nucleófila do grupo NH_2 da anilina, ou da aminopiridina, ao carbono electrófilo das cetonas, dando origem a um hemiaminal intermediário, que posteriormente perde um molécula de H_2O e forma a imina (**Esquema II-10**).

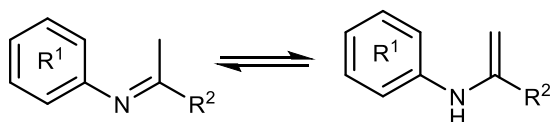


Esquema II- 10- Mecanismo reaccional de formação de iminas.

Esta reacção é caracterizada pelo equilíbrio químico, pelo que se pode fazer deslocar o mesmo no sentido de formação de produtos através de várias técnicas. As mais utilizadas são as que passam pela remoção da água libertada, isto pode ser feito através do uso de tolueno como solvente e destilação, por formação de uma mistura azeotrópica, ou o uso de agente exsiccantes, como por exemplo peneiros moleculares.

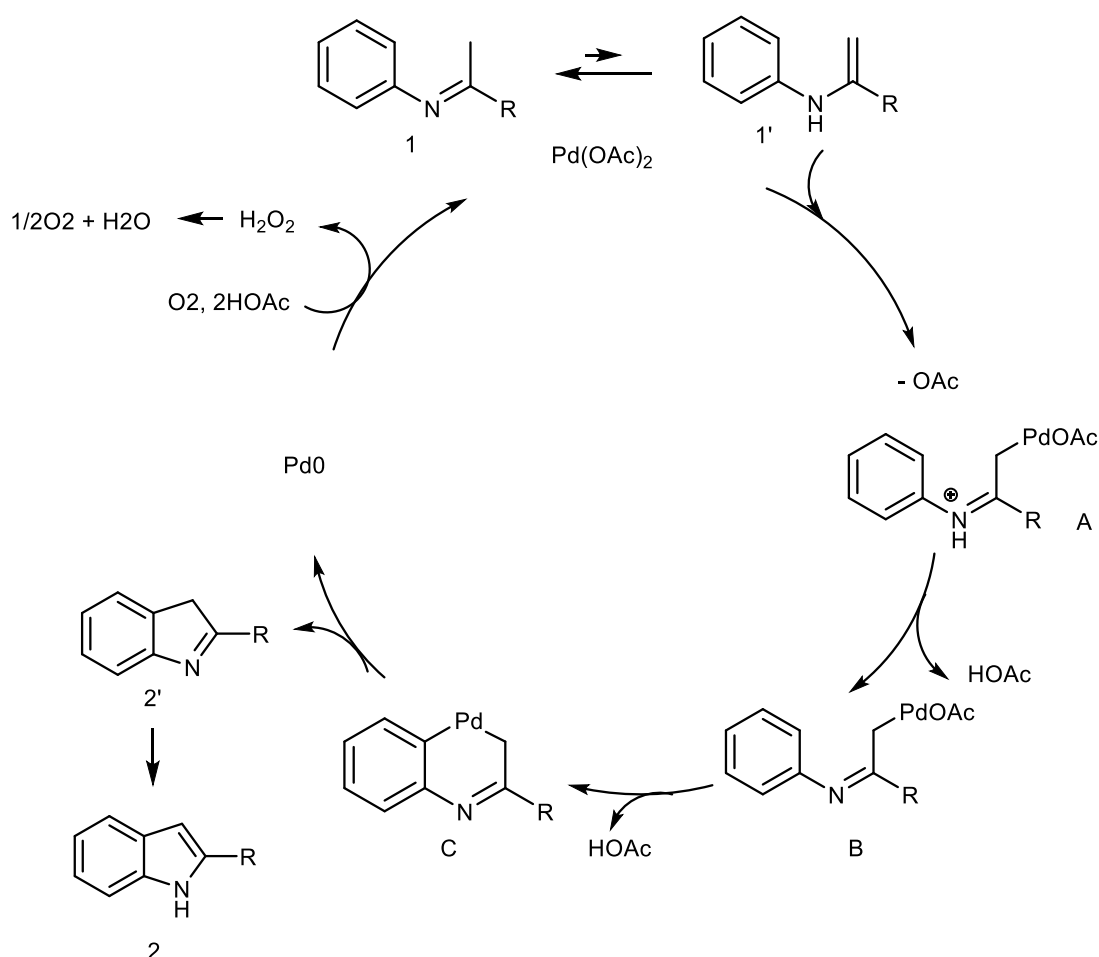
Nestas reacções é extremamente importante que a água não esteja a interferir no processo, pois se a água não for removida, esta pode fazer com que a imina formada seja hidrolisada, revertendo assim a reacção.

Após formação da imina, a síntese de indole descrita por Wei envolve uma ciclização oxidativa da forma enamina, e pretendeu-se estender este método à preparação de azaindoles. Para o fecho do anel através de catálise oxidativa com paládio, é necessário que haja um equilíbrio tautomérico de imina-enamina (**Esquema II-11**).



Esquema II- 11- Equilíbrio tautomérico imina-enamina.

Os autores propõem que o mecanismo para o fecho do anel, passa por um possível processo redox Pd(II)/Pd(0). No **Esquema II-12** está apresentado um mecanismo plausível para este tipo de reacções.^[113] A enamina 1' formada via tautomerização da imina 1, é electrofilicamente atacada pelo Pd(OAc)₂ (A), onde posteriormente se dá a eliminação do ácido acético e forma-se a imina coordenada ao paládio (B). Num terceiro passo, o intermediário (B) é submetido, por acção do paládio, a uma aromatização intramolecular dando origem a um anel de seis membros com o mesmo (C). O ultimo passo, passa pela eliminação redutiva, que origina a formação de 3-indole (2') e de Pd(0). O indole 2 é formado pela tautomerização do composto 2', e o Pd(0) é regenerado a Pd (II) pelo método oxidativo, proveniente do oxigénio molecular e do ácido acético anteriormente libertado (**Esquema II-12**).



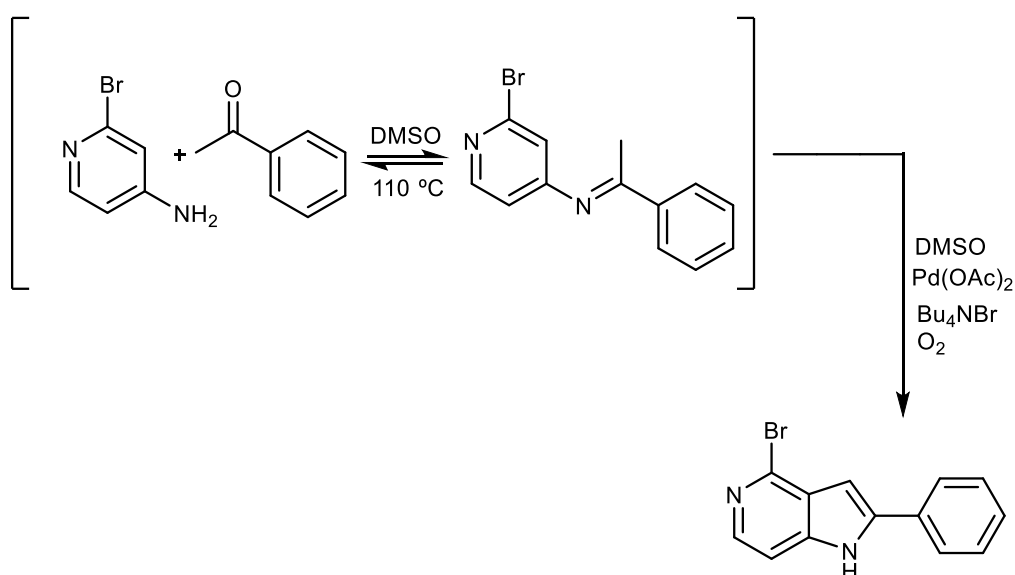
Esquema II- 12- Ciclo redox Pd(II)/Pd(0) proposto por Y. Wei, I. Deb e N. Yoshikai.^[110]

Os reagentes utilizados nesta reacção, de acordo com os descritos na literatura,^[113] têm um papel fundamental na conversão das iminas em indoles. Os autores referem que o uso de DMSO como solvente é muito importante, pois trata-se de um solvente polar aprótico com capacidade de dissolver compostos polares e apolares. Os autores reforçam o papel do TBAB funciona como um catalisador de transferência de fase (*phase-transfer catalyst*) que não só acelera a velocidade de formação do indole como também permite obter melhores rendimentos. O paládio como já descrito anteriormente, utilizado em quantidades catalíticas, tem um papel crucial no desenrolar desta reacção.

Wei e o seu grupo desenvolveram esta metodologia para a preparação de indoles a partir de anilinas, como já foi referido. Neste projecto esta metodologia foi aplicada a aminopiridinas.

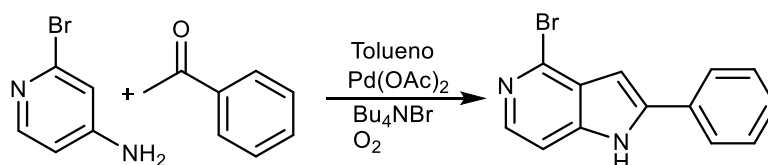
Uma vez que as condições ideais para a aplicação desta reacção a aminopiridinas ainda não estavam descritas, foram testadas três abordagens diferentes na realização desta transformação.

No método A (**Esquema II-13**), utilizou-se DMSO como solvente na preparação da imina. Uma vez que a reacção de ciclização oxidativa se encontrava descrita neste solvente, optou-se por utilizar o mesmo solvente tanto na preparação da imina como no passo de ciclização desta. No entanto, este processo não resultou, uma vez que a através de CCD não se verificou a formação de imina desejada.



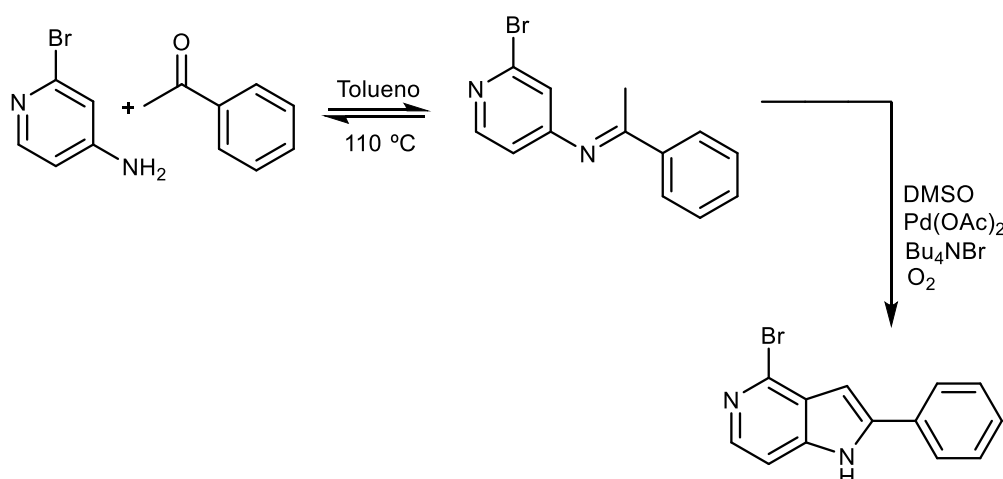
Esquema II- 13- Esquema reaccional para o método A.

No método B (**Esquema II-14**), uma vez que a formação de imina é favorecida utilizando tolueno como solvente, optou-se por escolher este reagente como solvente para a formação da imina e consequente adição do sistema catalítico com vista a realizar uma aproximação *one-pot* (formação da imina seguida de ciclização oxidativa). Contudo este método também não deu qualquer resultado.



Esquema II- 14- Esquema reaccional para o método B.

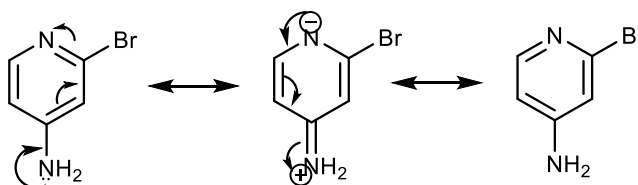
No método C (**Esquema II-15**), pretendeu-se testar a formação de imina utilizando tolueno como solvente, e uma vez a imina formada pretendia-se realizar a ciclização oxidativa em DMSO (solvente proposto pelos autores para este passo). A reacção também não deu qualquer produto, uma vez que não se verificou a formação de imina.



Esquema II- 15- Esquema reaccional para o método C.

Após estes três ensaios, é possível constatar que devido à reactividade da aminopiridina e à posição relativa do átomo de bromo no anel aromático, a formação de imina pode estar condicionada nas condições testadas. A baixa reactividade da aminopiridina está relacionada com a substituição existente no anel de piridina. Qualquer halogénio, neste caso o bromo, possui efeito electrónico ressonância electrodoador bem como efeito indutivo electroattractor no anel aromático. Neste caso, o átomo de bromo encontra-se na posição *meta* relativamente ao grupo nucleófilo NH₂. O bromo é um elemento electronegativo, e nesta posição, faz efeito indutivo electroattractor, retirando densidade electrónica do anel aromático.

Assim, o par de electrões disponível do átomo de azoto de grupo NH₂ está mais deslocalizado para o anel aromático, tornando-se assim um nucleófilo mais fraco, dificultando o ataque ao carbonilo da cetona.

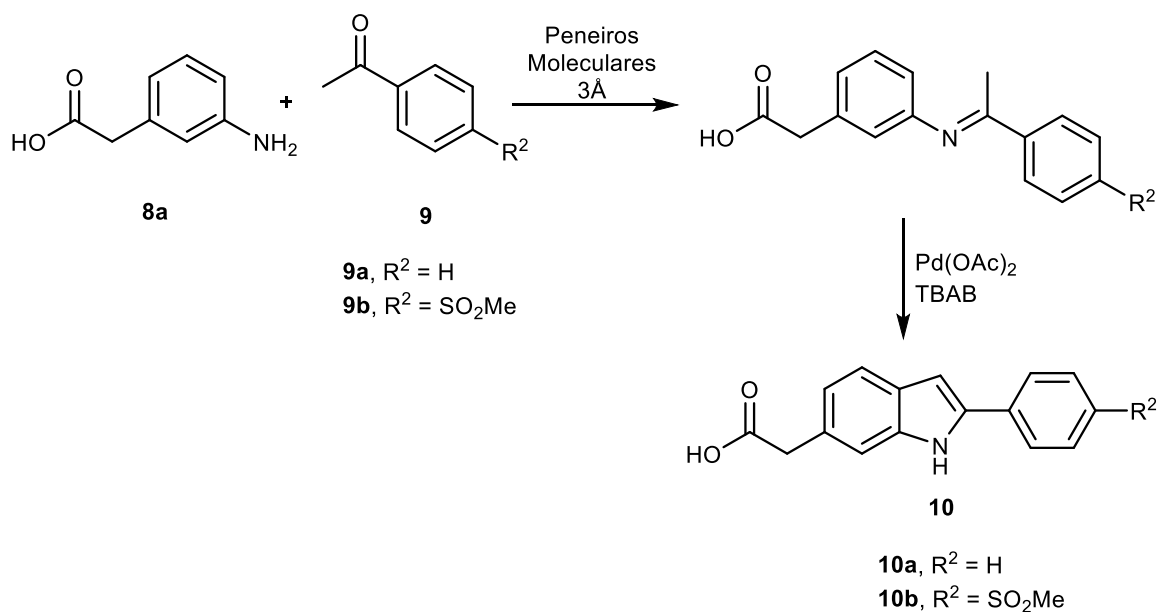


Esquema II- 16- Estruturas de ressonância da 4-amino-2-bromopiridina.

Por fim, a última aproximação sintética, teve como objectivo a síntese de indoles com um padrão de substituição análogo ao proposto para o anel de azaindole, com vista a realizar no futuro um estudos da relação estrutura-actividade (SAR), e de forma a avaliar a influência e o papel do anel de piridina (azaindole vs indole) na inibição da COX.

Para a síntese destes compostos indólicos adaptou-se novamente um protocolo descrito por Wei.^[113]

Desta forma, para formação da imina, utilizou-se o reagente comercial - ácido 2-(3-aminofenil) acético (**8a**) com dois tipos de cetonas diferentes (**9a**, **9b**). No segundo passo da reacção, isto é, na ciclização oxidativa, as condições foram as mesmas para ambas as cetonas testadas. No **Esquema II-17** estão representadas as anilinas e as cetonas utilizada para formação da respectiva imina, assim como o produto da ciclização oxidativa. O mecanismo desta reacção é semelhante ao descrito anteriormente (**Esquema II-35**).

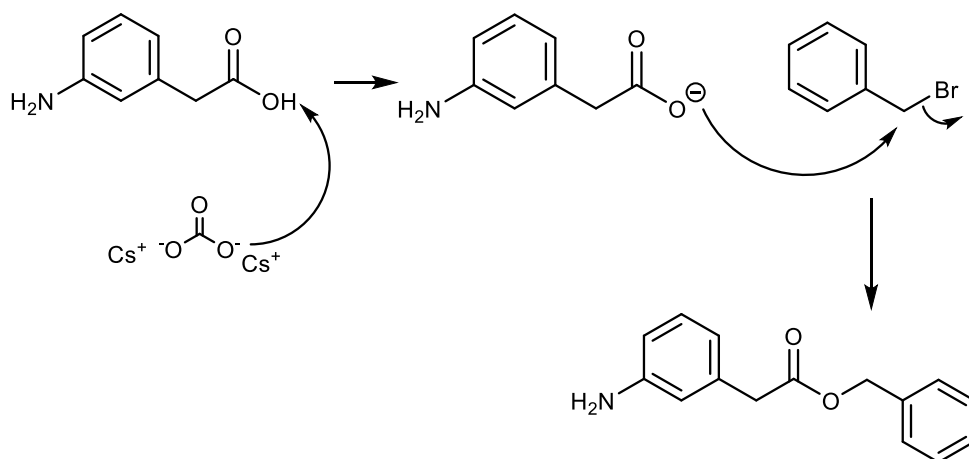


Esquema II- 17- Reacção de indolização para preparação dos indoles **10a** e **10b** via ciclização oxidativa de imina.

Nestas reacções, o método utilizado foi o mesmo que utilizado anteriormente (**Esquema II-13, 14 e 15**), contudo existe uma grande diferença na preparação de iminas. As iminas de anilinas são consideravelmente mais estáveis que as iminas formadas a partir de aminopiridinas. Além deste ponto muito fulcral, no trabalho efectuado por Wei e colaboradores, as anilinas continham no anel aromático um grupo metoxilo, um grupo bastante importante, uma vez que activa o anel. Adicionalmente as iminas de cetonas cíclicas são mais estáveis e as estruturas deste trabalho consistem em cetonas aromáticas acíclicas.

A formação de imina foi realizada utilizando tolueno, uma vez que este solvente favorece a formação deste composto. A ciclização oxidativa foi feita utilizando DMSO, dado os resultados obtidos e a literatura sugerem que este solvente é importante para este processo. Ambas as reacções foram seguidas por CCD, onde se verificou, em quantidade muito pequena, a conversão da anilina em imina. No segundo passo desta reacção ou seja, na ciclização oxidativa, por CCD, também se verificou a presença de uma mancha fluorescente, que indicava poder tratar-se do composto desejado – **10a** e **10b**. Contudo, após isolamento a mistura revelou ser muito complexa, além de que, a purificação de ambos os compostos foi difícil devido à polaridade dos compostos.

Como de acordo com a literatura este processo de indolização (síntese de imina e sequente ciclização oxidativa) a partir de anilinas é eficaz para diversos substratos, neste caso a presença do ácido carboxílico pode dificultar a reacção. Desta forma, protegeu-se o ácido carboxílico com brometo de benzilo. O mecanismo desta reacção pode ser descrito como uma substituição nucleófila do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, e está representado no **Esquema II-18**.



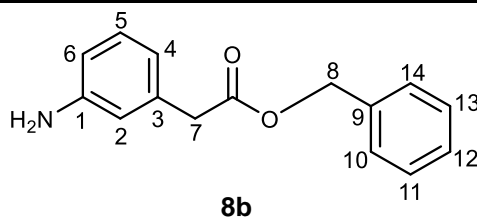
Esquema II- 18- Mecanismo para protecção do ácido carboxílico do ácido 2-(3-aminofenil) acético.

A reacção foi acompanhada por CCD onde se verificou a presença do composto referente ao ácido carboxílico protegido – composto **8b**.

Pela análise do espectro de IV, pode-se constatar a presença de várias bandas características do produto pretendido. A 3461 e 3371 cm^{-1} existe uma banda referente à vibração da ligação da ligação N-H do grupo NH_2 , a 2927 cm^{-1} existe uma banda alusiva à ligação C-H do grupo CH_2 e por ultimo existe uma banda a 1732 cm^{-1} , que indica a presença de um grupo carbonilo. Estas três bandas indicam-nos a presença do composto uma vez que, havendo a presença das bandas do grupo NH_2 , temos a indicação que este grupo não foi alquilado. As duas outras bandas remete-nos para a presença do grupo carbonilo com a ligação do grupo protector.

Através da análise do espectro de ^1H RMN é possível identificar que o protão que era referente ao grupo hidroxilo do ácido deixou de existir, e passou a existir um sinal a $5,06\text{ ppm}$, com intensidade relativa de 2H , que corresponde ao grupo CH_2 do grupo benzilo. A **Tabela II- 11** apresenta a caracterização do produto obtido.

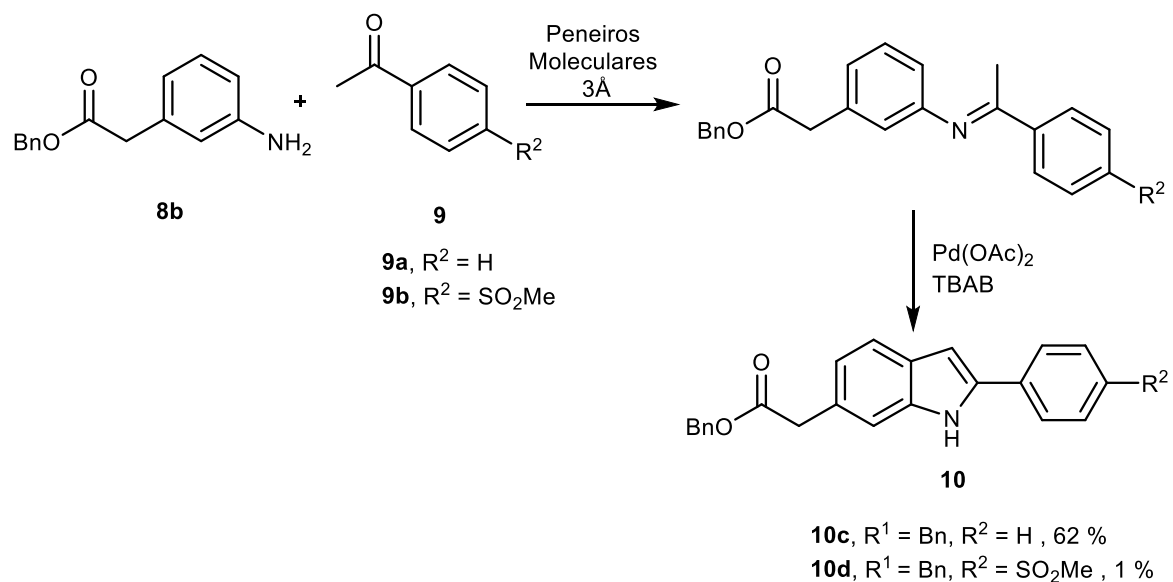
Tabela II- 11- Caracterização dos compostos **8b**.



¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}	Rendimento
H2	6,57 – 6,54 (m, 2H)	3461 (NH ₂),	68 %
H4	6,63 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H)	3371 (NH ₂),	
H5	7,04 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H)	3031 (=C-H),	
H6	6,57 – 6,54 (m, 2H)	2927 (CH ₂),	
H7	3,51 (s, 2H)	1732 (C=O),	
H8	5,06 (s, 2H),	1614 (C=C)	
Ar-H	7,30 – 7,24 (m, 5H)		

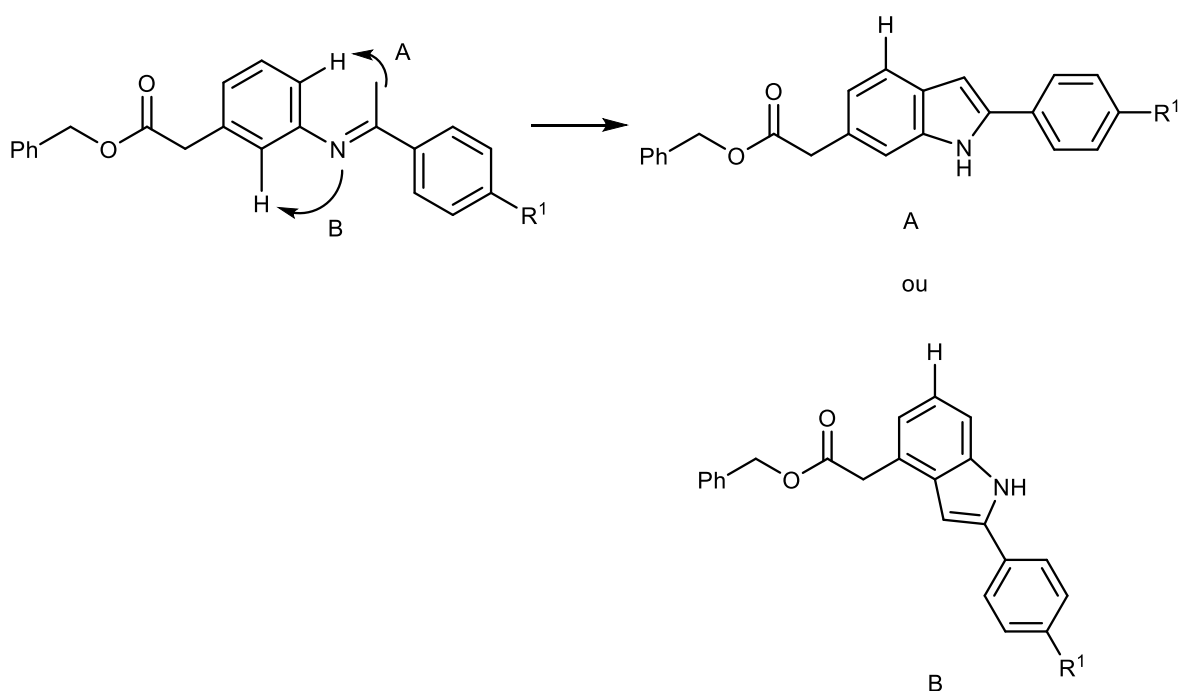
Depois de se ter protegido o ácido carboxílico procedeu-se então à síntese da imina e respectivo fecho do anel por cicização oxidativa. No **Esquema II-19** estão apresentadas a anilina e a cetona utilizada para formação da respectiva imina, assim como o produto da cilização oxidativa e rendimento global da reacção.

O mecanismo desta reacção é igual ao descrito anteriormente (**Esquema II-12**).



Esquema II- 19- síntese dos indoles **10c** e **10d** via ciclização oxidativa catalisada por paládio.

A reacção foi acompanhada por CCD onde se verificou a presença dos compostos **10c** e **10d**. Neste tipo de reacções, após formação da imina, havia a possibilidade do fecho do anel se dar por duas vias distintas (**Esquema II – 20**).



Esquema II- 20- Fecho de anel através de duas vias distintas.

Através da análise espectral foi possível atribuir as estruturas aos produtos formados. A presença da ressonância dos prótons assinalados na estrutura A e na B, no espectro de ^1H RMN, são indicativas da estrutura formada. Se o produto formado for o A, então o próton que está representado deverá dar origem a um sinal de multiplicidade duplete, se o produto obtido for o B, o próton representado deverá dar origem a um sinal de multiplicidade tripleto.

Tanto no composto **10c** como no composto **10d**, podemos verificar que o produto formado tem a estrutura do isómero A. Através da **Figura II-3**, podemos verificar que em ambos os espectros de ^1H RMN (de **10c** e **10d**), o sinal identificado, é um duplete e não um tripleto. O que nos remete para a estrutura A e não para a B.

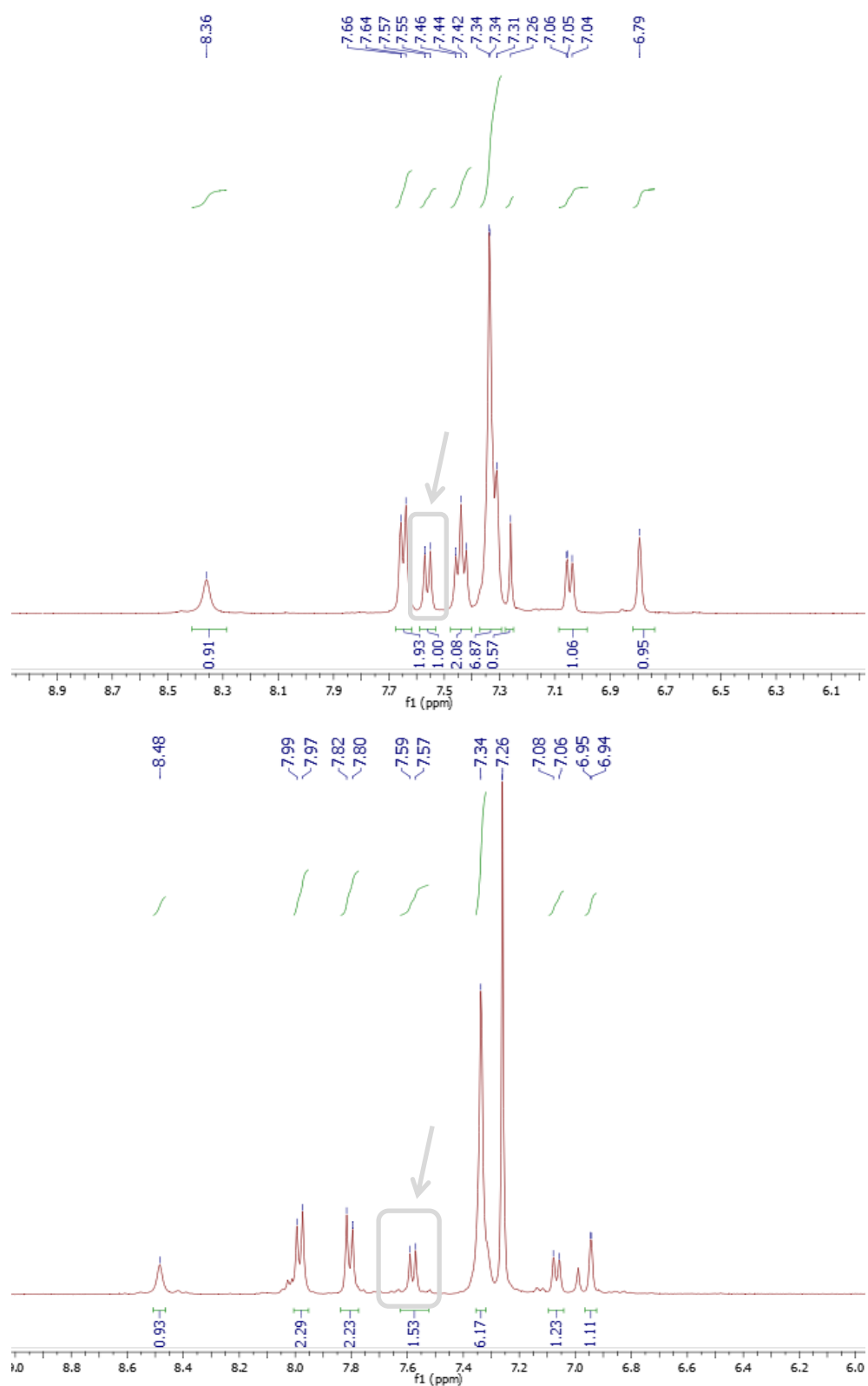
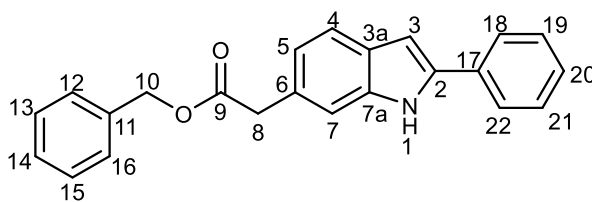


Figura II- 3- Ampliação do espectro de próton do composto **10d** em baixo e **10c** em cima. Representação do sinal correspondente ao próton da posição 4 de ambas as estruturas.

Quanto à espectroscopia de IV, apenas foi possível fazer esta caracterização para o composto **10c**, uma vez que o produto isolado puro do composto **10d** era apenas em quantidade muito vestigial. Para o composto **10c** existe uma banda muito característica a 3371 cm^{-1} relativa à vibração da ligação N-H.

Relativamente ao espectro ^1H RMN e ^{13}C RMN, tanto um produto como o outro podem nos remeter para o produto pretendido. No espectro de ^1H RMN, o composto **10d**, apresenta um sinal a 8,48 ppm referente à ressonância do próton NH e a 6,94 ppm, com intensidade relativa de 1H, que diz respeito ao próton da posição 3. O composto **10c**, apresenta um sinal a 8,36 ppm relativo ao próton NH, e a 6,79 ppm, com intensidade relativa de 1H, um sinal correspondente ao próton da posição 3. Estes sinais são característicos da estrutura pretendida uma vez que o grupo NH indica-nos que houve ciclização do material de partida, o sinal que corresponde à posição 3 de ambas as estruturas é característico de estruturas indólicas não substituídas em C-3, pois corresponde ao anel de pirrole que foi formado durante a reacção. No espectro de ^{13}C RMN, existem dois sinais característicos, quer no composto **10c** como no composto **10d**, e são referentes ao sinal da posição 2 e 3. No composto **10c** o sinal da posição 2 aparece a 137,49 ppm, enquanto que no composto **10d** surge a 137,01. Relativamente à posição 3, no composto **10c** o sinal aparece a 99,75 ppm e no composto **10d** aparece a 102,58. A **Tabela II-12** apresenta a caracterização do produto obtido nesta reacção.

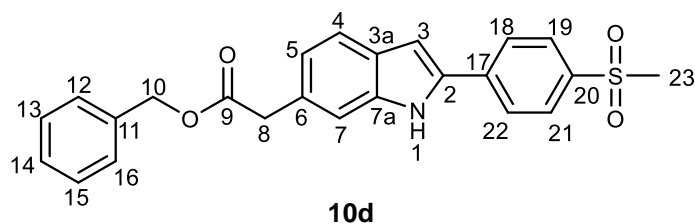
Tabela II- 12- Caracterização dos compostos **10c**.



10c

¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	IV (NaCl) ν _{máx}
H1	8,36 (s, 1H)	C2	137,01	3371 (N-H),
H3	6,79 (s, 1H)	C3	99,75	1729 (C=O),
H4	7,56 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H)	C3a	127,66	1309 (C-N).
H5	7,05 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H)	C4	120,64	
H7	7,34 (m, 7H)	C5	121,78	
H8	3,78 (s, 2H)	C6		
H10	5,15 (s, 2H)	C7	111,54	
Ar-H	7,34 (m, 7H)	C7a	132,31	
H18	7,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H)	C8	41,67	
H19	7,44 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H)	C9	178,02	
H20	7,34 (m, 7H)	C10	66,58	
H21	7,44 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H)	C11	138,12	
H22	7,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H)	C12	128,13	
		C13	128,98	
		C14	128,34	
		C15	128,98	
		C16	128,13	
		C17	135,92	
		C18	125,10	
		C19	127,89	
		C20	128,51	
		C21	127,89	
		C22	125,10	

Tabela II- 13- Caracterização dos compostos **10d**.

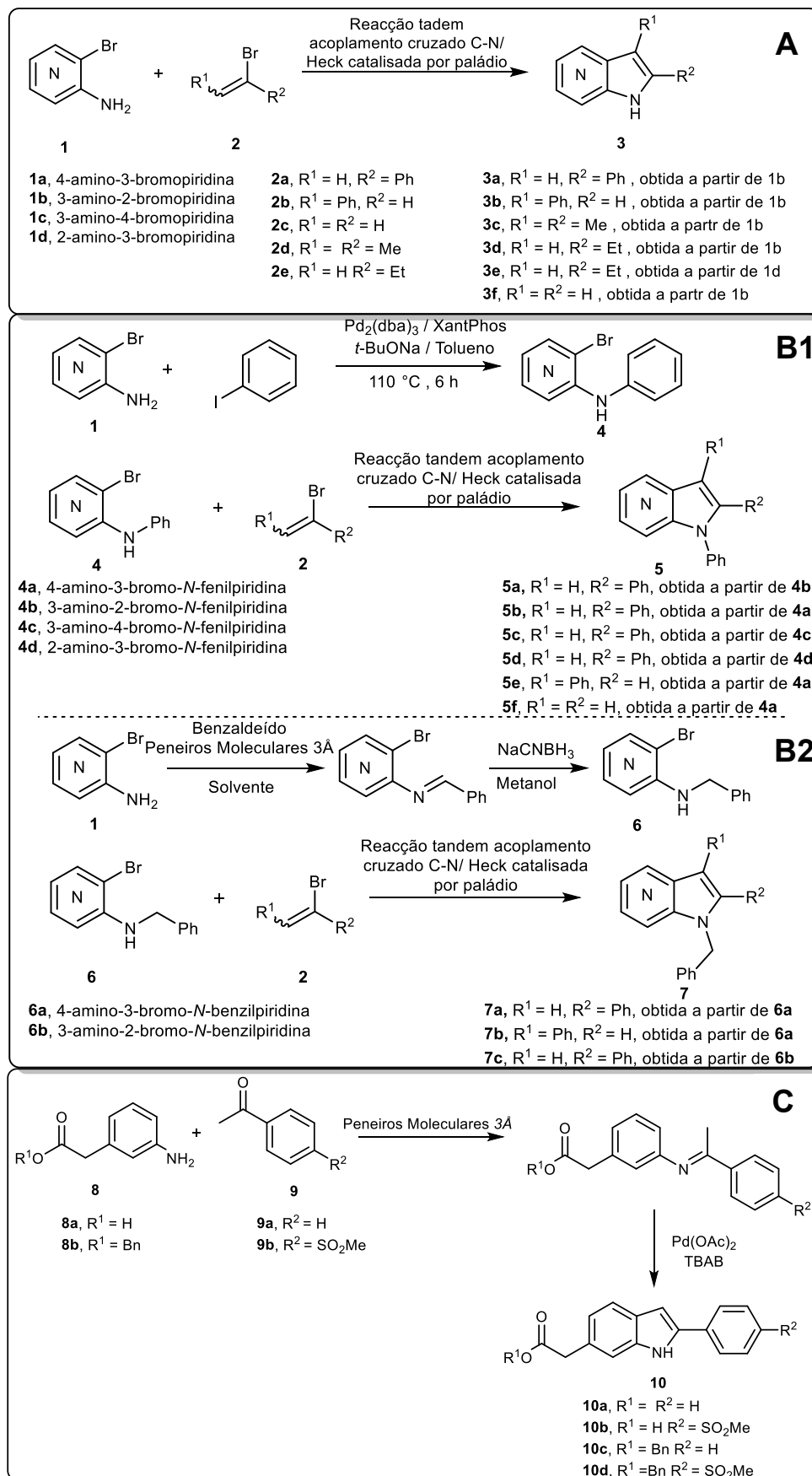


¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)	¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃)	δ (ppm)
H1	8,48 (s, 1H)	C2	137,49
H3	6,94 (s, 1H)	C3	102,58
H4	7,58 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H)	C3a	127,99
H5	7,07 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H)	C4	121,26
H7	7,34 (m, 6H)	C5	122,43
H8	3,79 (s, 2H)	C6	129,36
H10	5,15 (s, 2H)	C7	111,68
Ar-H	7,34 (m, 6H)	C7a	135,64
H18	7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H)	C8	41,65
H19	7,98 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H)	C9	171,89
H20		C10	66,69
H21	7,98 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H)	C11	135,85
H22	7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H)	Ar-H	128,16
H23	3,09 (s, 3H)	C17	137,62
		C18	125,40
		C19	128,55
		C20	138,78
		C21	128,55
		C22	125,40
		C23	44,61

Estes estudos serviram como estudos preliminares para potenciais desenvolvimentos.

III. Conclusão e Perspectivas Futuras

III. Conclusão



Esquema III- 1- Abordagens desenvolvidas ao longo da dissertação.

No decorrer desta dissertação, foi desenvolvida uma nova via sintética directa para a preparação de 4-, 5-, 6- e 7-azaindoles, utilizando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, o ligando XPhos e *t*-BuONa. Este método sintético é mais versátil, mais prático e realizado em condições bastante suaves relativamente aos já reportados.

Não existindo nada descrito na literatura, este sistema consiste no primeiro exemplo de uma reacção em cascata de aminação/ reacção de Heck com brometos de vinilo e amino-*o*-bromopiridinas para a preparação do núcleo de azaindoles.

Utilizando quatro aminopiridinas halogenadas, foi possível não só obter uma ampla biblioteca de compostos como também estudar a diferente reactividade de cada uma delas. Relativamente à reactividade das aminopiridinas foi possível concluir que a posição do átomo de azoto no anel de piridina relativamente ao grupo amina bem como a posição do halogéneo influenciam bastante a reactividade de cada aminopiridina halogenada, tendo-se observado que a 4-amino-2-bromopiridina e a 3-amino-2-bromopiridina são as mais reactivas. Nestas reacções foram utilizados diversos brometos de vinilo, o que permitiu o acesso a vários azaindoles substituídos. Foram obtidos resultados distintos quando se fizeram reagir os diferentes brometos com a mesma aminopiridina. De todos os brometos de vinilo utilizados, concluiu-se que, os brometos cíclicos apresentam melhores rendimentos na preparação dos diferentes azaindoles. Resumindo, a reacção 3-amino-2-bromopiridina com o α -bromoestireno foi a reacção que funcionou com melhor rendimento, tendo-se isolado o 2-fenil-4-azaindoles com 82% de rendimento (**Esquema III-1-A**).

Por conseguinte, a via sintética desenvolvida constitui uma plataforma que permite um novo acesso para o núcleo bioisósteres de indole, um suporte importante em química medicinal e na ciência dos materiais.

Foi também estudada esta reacção em cascata com *N*-arilaminopiridinas e *N*-benzilaminopiridinas. Para a preparação das *N*-arilaminopiridinas, utilizou-se reacções de acoplamento cruzado C-N catalisado por paládio (**Esquema III-1-B1**). Para a preparação das *N*-benzilaminopiridinas, foram testados quatro métodos distintos, dois destes métodos envolveram uma aminação redutiva, um deles em meio ácido. Os outros dois métodos incluíam catálise metálica, um com magnetite e outro com ftalocianina de ferro. O método em que se obteve melhores resultados para a síntese de *N*-benzilaminopiridinas foi o da aminação redutiva (**Esquema III-1-B2**). A preparação destes compostos ocorreu com rendimentos bastantes elevados

Para preparação das *N*-arilaminopiridinas, foram utilizadas as quatro amino-*o*-bromopiridinas e os rendimentos obtidos foram todos acima dos 79%, diferindo nas diferentes aminopiridinas devido à sua reactividade. Para as *N*-benzilaminopiridinas foram apenas testadas as duas aminopiridinas mais reactividades já referidas anteriormente, e os rendimentos foram de 36% e 77%, para a 4-amino-3-bromopiridina e 3-amino-2-bromopiridina, respectivamente.

O ensaio em cascata com estes dois compostos, as aminopiridinas *N*-fenil e *N*-benzil, a síntese não ocorreu como esperado, não se tendo verificado reacção para a maior parte dos

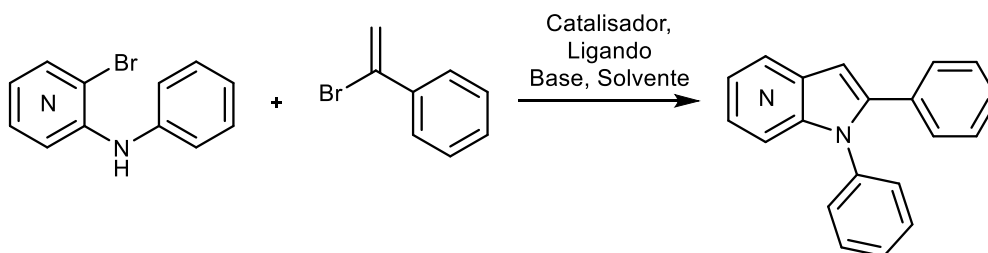
ensaios realizados. Com estes ensaios, podemos concluir que o grupo NH_2 livre das aminopiridinas pode influenciar e ser fundamental para o sucesso destas reacções nas condições usadas.

Numa fase avançada do trabalho pretendeu-se ainda preparar compostos indólicos com um padrão de substituição semelhante ao proposto por testes de docking para os azaindoles, como promissores inibidores da COX-2. Desta forma, com o objectivo de sintetizar compostos indólicos análogos aos propostos azaindoles (bioisósteres do indole), foram feitas reacções utilizando um método já descrito na literatura por Wei e colaboradores. Este método envolve a formação de iminas por reacção de anilinas e cetonas, isolamento das mesmas e consequente ciclização oxidativa catalisada por paládio. Este método foi aplicado à anilina **8a** e **8b** dando origem a dois indoles distintos, o 2-(2-(4-metilsulfonil)fenil)-1*H*-indole-6-il) de benzilo com 1% de rendimento (produto puro) e o 2-(2-fenil-1*H*-indole-6-il) de benzilo com 62% de rendimento (**Esquema III-1-C**).

A via sintética desenvolvida neste trabalho irá permitir o acesso rápido a inúmeros compostos contendo o núcleo de azaindole, propostos por estudos computacionais que irão posteriormente ser avaliados quanto à capacidade de inibição das COXs. Os compostos preparados azaindoles e indoles após testados biologicamente, irão permitir a realização de um estudo relação estrutura-actividade.

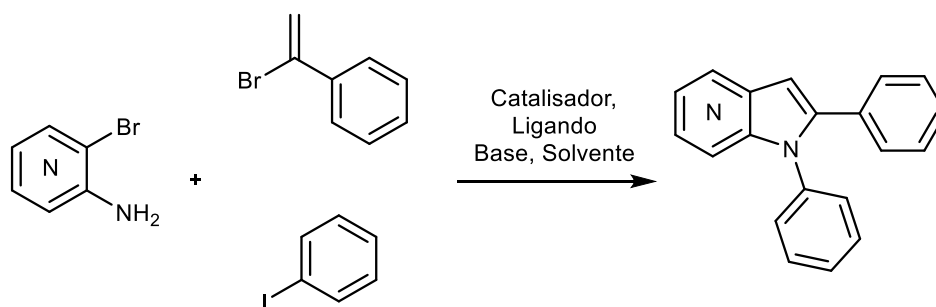
III. Perspectivas futuras

Futuramente neste projecto, pretende-se explorar as condições reaccionais para a obtenção de azaindoles *N*-arilados, a partir de *N*-fenilpiridinas utilizando a metodologia desenvolvida - reacção em cascata envolvendo o acoplamento cruzado C-N/ reacção de Heck, catalisada por paládio (**Esquema III-2**). Esta via foi já abordada neste trabalho no entanto, com um baixo rendimento.



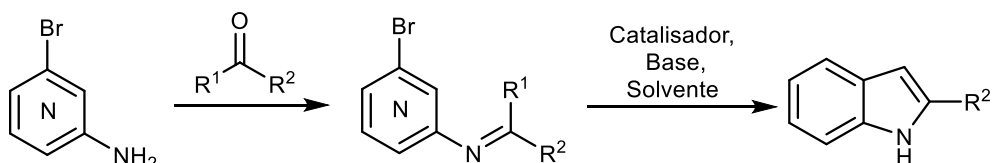
Esquema III- 2- Planeamento de trabalho futuro: reacção em cascata envolvendo o acoplamento cruzado C-N/ reacção de Heck catalisada por paládio a partir de *N*-fenilpiridinas.

Numa fase posterior, pretende-se ainda explorar reacções multi-componente para a preparação de azaindoles 1,2-dissubstituídos, através de um conjunto de reacções catalisadas por paládio, efectuadas num só passo. Este ensaio envolveria a reacção de acoplamento cruzado C-N / Heck catalisada por paládio e a aminação de Buchwald-Hartwig (**Esquema III-3**).



Esquema III- 3- Planeamento de trabalho futuro: cascata acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck catalisadas por paládio e aminação de Buchwald-Hartwig – reacção passo único.

Por fim, uma vez que o processo de formação de imina e posterior ciclização oxidativa já está reportado para anilinas, seria útil tentar chegar a otimização deste processo para aminopiridinas halogenadas (**Esquema III-4**).



Esquema III- 4- Planeamento de trabalho futuro: reacção de formação de imina e posterior ciclização oxidativa a partir de aminopiridinas halogenadas.

Indiscutivelmente, explorando e alcançando um processo otimizado das reacções acima mencionadas, estas estratégias podem ser aplicadas para preparar o azaindole desejado, com o padrão de substituição adequado para inibidores selectivos da COX-2.

IV. Parte Experimental

IV. 1 – Preâmbulo

Os reagentes e solventes utilizados durante a parte laboratorial desta dissertação foram adquiridos comercialmente e utilizados sem purificação adicional. Todos os solventes foram mencionados, e quando necessário foram secos utilizando os métodos tradicionais. Os peneiros moleculares foram activados num forno de mufla a 300 °C durante 3 horas.

As reacções foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD) efectuadas em placas de sílica Kieselgel GF 254 com 0,2 mm de espessura, em suporte de alumínio CCD, e revelados com luz ultravioleta (UV) a 254nm e/ou 366nm.

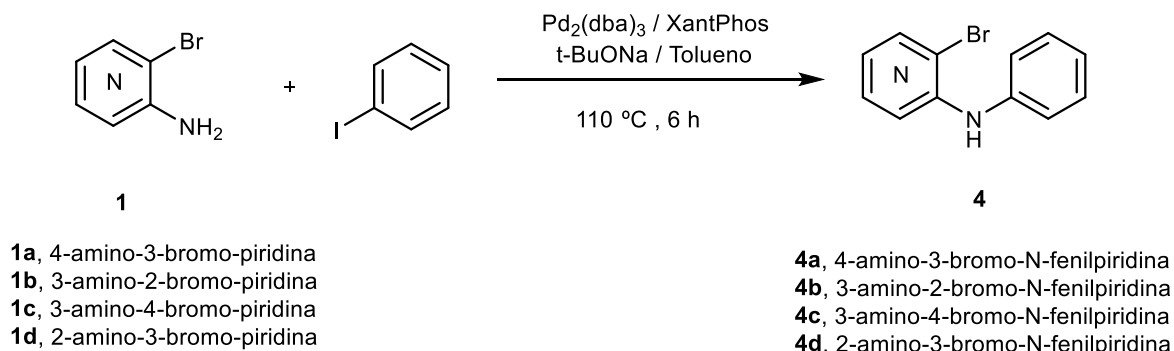
A purificação dos compostos foi realizada em colunas de fase normal de sílica gel 60 (70-230 mesh), colunas de fase normal de sílica flash (230 – 400 mesh) ambas as sílicas de marca Carlo Erba, colunas de óxido de alumínio neutro (70 – 230 mesh) de marca Merck e cromatografia camada delgada preparativa foi realizada utilizando sílica gel marca Merck suportado numa superfície de vidro.

A caracterização e quantificação dos produtos obtidos foram efectuadas recorrendo a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (Brucker ARX400), sendo os espectros de ^1H RMN traçados a 400 MHz e de ^{13}C RMN a 101 MHz. Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3), DMSO deuterado (DMSO-d_6). Os sinais de RMN são descritos segundo o desvio químico (δ , em ppm) e a constante de acoplamento (J) é dada em Hz. A descrição dos espectros cumpre o seguinte formato: solvente deuterado; desvio químico de cada sinal (δ , em ppm); multiplicidade do sinal; constante de acoplamento (J , em Hertz); atribuição na molécula, sempre que possível; intensidade relativa de cada sinal (nH, n.º de prótons).

Foi utilizada a espectroscopia de Infravermelho (espectrómetro de Perkin Elmer, modelo Spectrum Two). A transmitância da amostra foi adquirida entre 4000 e 400 cm^{-1} e as amostras tiveram como suporte discos de NaCl. As bandas são descritas segundo o número de onda de absorção máxima $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}).

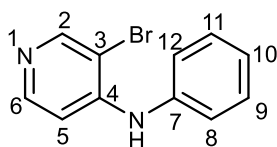
Os pontos de fusão, não corrigidos, foram determinados num aparelho de placa aquecida Köfler modelo Reichert Termovan.

IV. 2 - Procedimento geral para a reacção de *N*-arilação de amino-*o*-bromopiridinas



Num tubo selado previamente seco, equipado com um agitador magnético adicionou-se $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mol %), XantPhos (8 mol %), *t*-BuONa (2 equiv) e amino-*o*-bromopiridina (1 equiv) em tolueno seco ($c = 0,2 \text{ M}$). Seguidamente adicionou-se iodobenzeno (1,2 equiv). A mistura reaccional foi colocada sob agitação a 110°C durante 6 horas. Após consumo total da amino-*o*-bromopiridina, deixou-se a reacção arrefecer até a temperatura ambiente, filtrou-se sobre uma camada de celite e evaporou-se à secura. O produto desejado foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente)

IV. 2.1 –4-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina (4a)



Aparência: Sólido bege

Rendimento: 87%

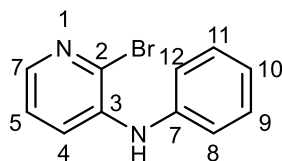
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,48 (s, H_2 , 1H), 8,13 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, H_6 , 1H), 7,41 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, $\text{H}_{11, 9}$, 2H), 7,31 – 7,15 (m, $\text{H}_8, 12, 10$, 3H), 6,91 (d, $J = 5,7 \text{ Hz}$, H_5 , 1H), 6,57 (s, NH, 1H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 151,43 (C_2), 148,68 (C_6), 148,31 (C_4), 138,47 (C_7), 129,87 ($\text{C}_9, 11$), 125,69 (C_{10}), 123,56 ($\text{C}_8, 12$), 108,42 (C_3), 107,83 (C_5).

IV (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3385 (N-H), 3045 (=C-H), 1581 (C=C), 1335 (C-N), 754 (C-Br).

P.F.: 65 – 67 $^\circ\text{C}$ (P.F. lit.: 66 – 68 $^\circ\text{C}$)^[108]

IV. 2.2 –3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina (4b)



Aparência: Sólido amarelo

Rendimento: 99%

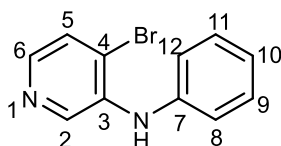
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (dd, *J* = 4,5; 1,5 Hz, H₆, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,1; 1,5 Hz, H₄, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,9 Hz, H₁₁, 9, 2H), 7,18 – 7,04 (m, H₁₂, 8, H₁₀, H₅, 4H), 6,14 (br s, NH, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 140,04 (C₇), 139,85 (C₆), 139,48 (C₃), 131,71 (C₂), 129,77 (C₁₁, 9), 124,05 (C₁₀), 123,45 (C₅), 121,32 (C₁₂, 8), 121,23 (C₄).

IV (NaCl) ν_{máx}: 3392 (N-H), 3059 (=C-H), 1592 (C=C), 1318 (C-N), 753 (C-Br).

P.F.: 81- 83 °C (**P.F. lit.:** 85 – 86 °C) ^[108]

VI. 2.3 –3-amino-4-bromo-*N*-fenilpiridina (4c)



Aparência: Sólido bege

Rendimento: 79%

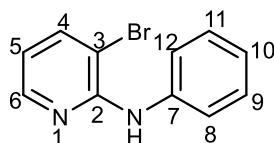
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,50 (s, H₂, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,1 Hz, H₆, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,1 Hz, H₅, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,9 Hz, H₁₁, 9, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, H₁₂, 8, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,4 Hz, H₁₀, 1H), 5,96 (s, NH, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 141,29 (C₆), 140,58 (C₇), 138,91 (C₃), 137,95 (C₂), 129,85 (C₁₁, 9), 127,74 (C₅), 123,83 (C₁₀), 121,11 (C₄), 120,73 (C₁₂, 8).

IV (NaCl) ν_{máx}: 3249 (N-H), 1592 (C=C), 1325 (C-N), 752 (C-Br).

P.F.: 108 – 109 °C (**P.F. lit.:** 109 – 110 °C) ^[108]

IV. 2.4 –2-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina (4d)



Aparência: Óleo

Rendimento: 94%

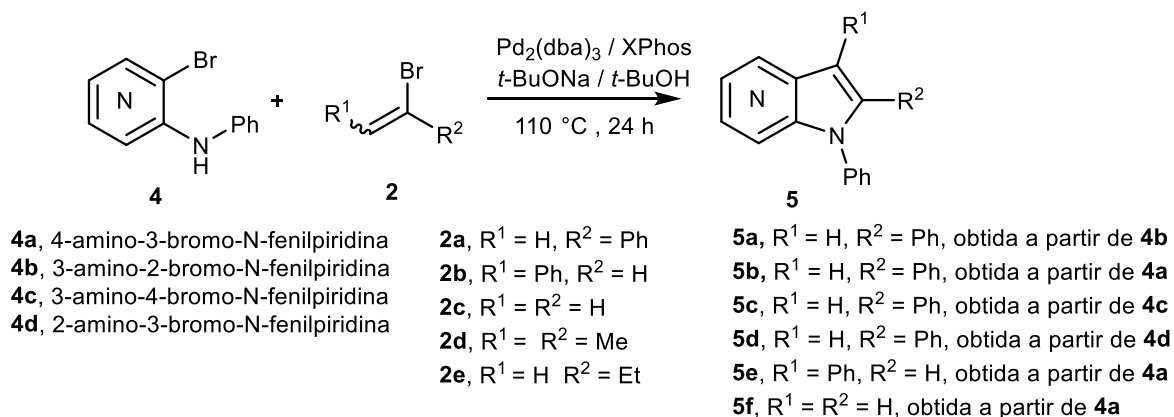
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (dd, *J* = 4,7; 1,3 Hz, H₆, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,7; 1,4 Hz, H₄, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, H₁₂, 8, 2H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, H₁₁, 9, 2H), 7,11 – 6,99 (m, H₁₀, NH, 2H), 6,64 (dd, *J* = 7,7; 4,8 Hz, H₅, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 151,96(C₂), 146,52(C₆), 140,33(C₄), 139,81(C₇), 129,03(C₁₁, 9), 122,98(C₁₀), 120,14(C₁₂, 8), 115,72(C₅), 106,47(C₃).

IV (NaCl) ν_{máx}: 3409 (N-H), 3050 (=C-H), 1600 (C=C), 1325 (C-N), 754 (C-Br).

IV. 3 – Cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas

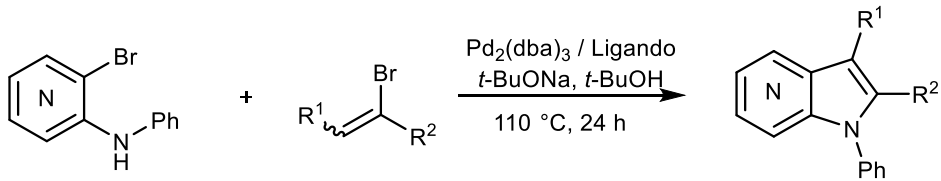
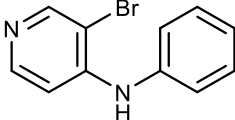
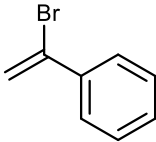
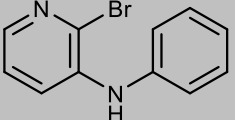
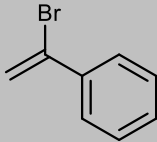
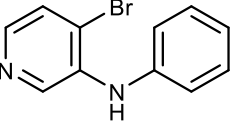
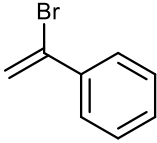
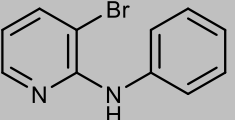
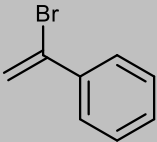
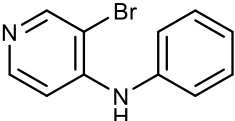
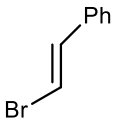
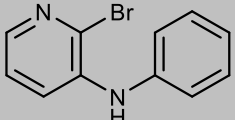
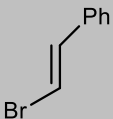
IV. 3.1 – Procedimento geral para a cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas

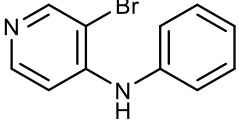

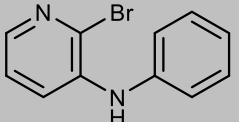
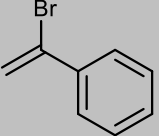
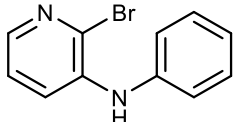
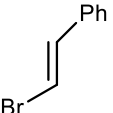


Num tubo selado previamente seco, equipado com um agitador magnético adicionou-se Pd₂(dba)₃ (4 mol %), ligando (8 mol %), *t*-BuONa (3 equiv) e amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridina (1 equiv). O tubo foi selado com uma suba e procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Posteriormente adicionou-se *t*-BuOH seco (c = 0,1 M), seguido do brometo de

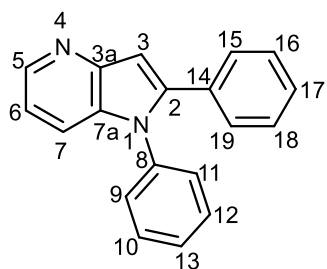
vinilo (1,5 equiv). A mistura reaccional foi colocada sob agitação a 110 °C durante 24 horas. Após este período deixou-se a reacção arrefecer até a temperatura ambiente e evaporou-se à secura. A solução foi diluída em acetato de etilo e adicionou-se uma solução concentra de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída diversas vezes com acetato de etilo até que todos os produtos da reacção tivessem sido recuperados. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato sódio anidro, filtradas e evaporadas à secura.

Tabela IV- 1- Apresentação das várias aminopiridinas ariladas utilizadas com os respectivos brometos de vinilo e ligandos.

				
Entrada	Aminopiridina	Brometo de vinilo	Ligando	Rendimento
11	 1c	 2a	XPhos	-
12	 1d	 2a	XPhos	-
13	 1e	 2a	XPhos	-
14	 1f	 2a	XPhos	-
15	 1c	 2b	XPhos	-
16	 1d	 2b	XPhos	-

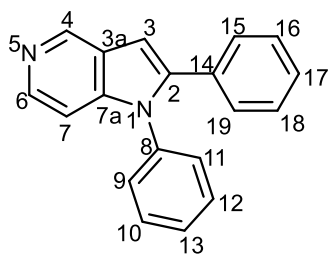
17			XPhos	-
	1c	2c		
18			DavePhos	5%
	1d	2a		
19			DavePhos	-
	1d	2b		

IV. 3.1.1 – Síntese de 1,2-difenil-4-azaindole (5a)



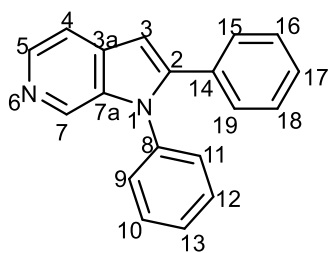
Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino- α -bromo-*N*-fenilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,120 mmol) de 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina, 26,06 μ L (0,181 mmol) de α -bromoestireno e o ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (8/1)). Formação de uma mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 3.1.2 – Síntese de 1,2-difenil-5-azaindole (5b)



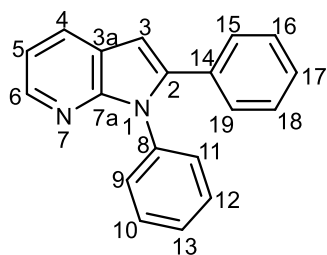
Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,120 mmol) de 4-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina, 26,06 μL (0,181 mmol) de α -bromoestireno e o ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente). Formação de uma mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 3.1.3 – Síntese de 1,2-difenil-6-azaindole (5c)



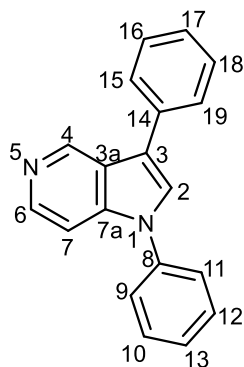
Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,120 mmol) de 3-amino-4-bromo-*N*-fenilpiridina, 26,06 μL (0,181 mmol) de α -bromoestireno e o ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etilo, com gradiente). Formação de uma mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 3.1.4 – Síntese de 1,2-difenil-7-azaindole (5d)



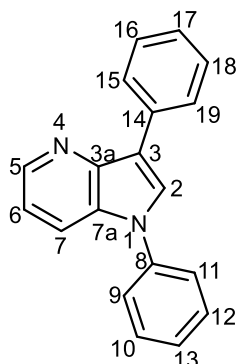
Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,120 mmol) de 2-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina, 26,06 μL (0,181 mmol) de α -bromoestireno e o ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: tolueno/clorofórmio (10/1)). Formação de uma mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 3.1.5 – Síntese de 1,3-difenil-5-azaindole (5e)



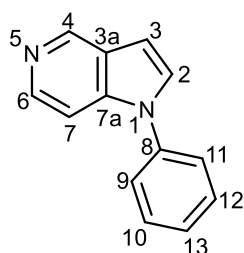
Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado de C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,120 mmol) de 4-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina, 24,14 μL (0,181 mmol) de β -bromoestireno e o ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (1/1)). Formação de uma mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

III. 3.1.6 – Síntese de 1,3-difenil-4-azaindoles (5g)



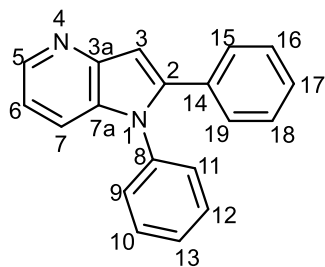
Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,120 mmol) de 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina, 24,14 μ L (0,181 mmol) de β -bromoestireno e o ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano). Formação de uma mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 3.1.7 – Síntese de 1-fenil-5-azaindoles (5f)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,120 mmol) de 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina, 180,64 μ L (c = 1 M em THF) de bromovinilo e o ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (1/2)). Formação de uma mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 3.2 – Síntese de 1,2-difenil-4-azaindole (5a)



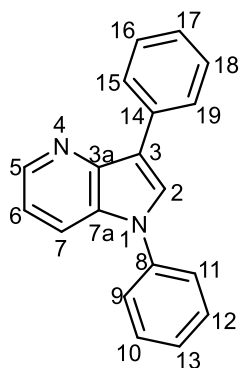
Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,120 mmol) de 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina, 26,06 μ L (0,181 mmol, 1,5 equiv) de α -bromoestireno e o ligando DavePhos. O produto desejado foi obtido através de uma purificação em coluna cromatográfica de óxido de alumínio neutro (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente), seguida de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (2/1)).

Aparência: Sólido bege

Rendimento: 5%

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,51 (d, J = 3,5 Hz, H_5 , 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, H_7 , 1H), 7,46 – 7,38 (m, Ar-H, 3H), 7,28 – 7,22 (m, Ar-H, 7H + CDCl_3), 7,11 (dd, J = 8,0; 4,4 Hz, H_6 , 1H), 7,02 (s, H_3 , 1H).

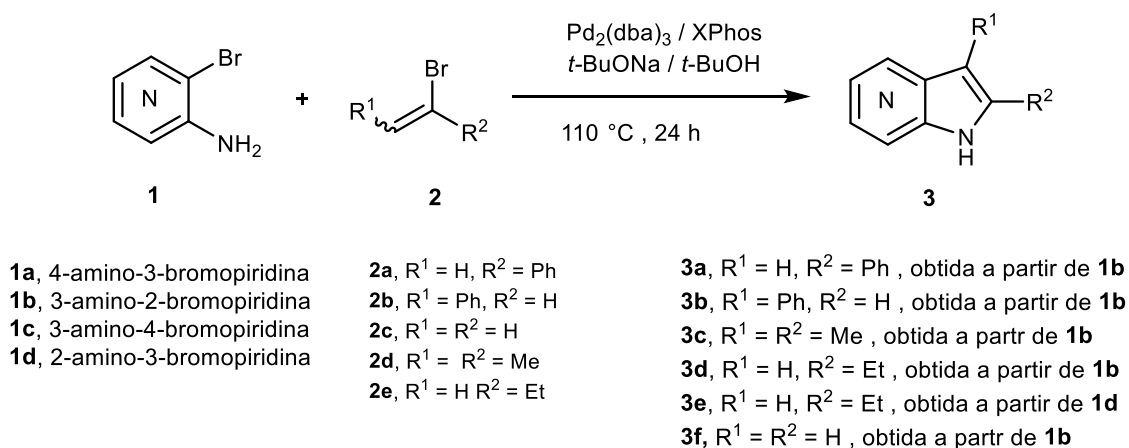
IV. 3.3 – Síntese de 1,3-difenil-4-azaindole (5g)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-fenilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,120 mmol) de 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina, 48,17 μ L (0,361 mmol, 3 equiv) de β -

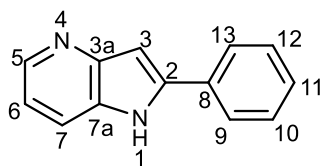
bromoestireno. e o ligando DavePhos. Formação de mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 4 - Procedimento geral para a cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino-*o*-bromopiridinas



Num tubo selado previamente seco, equipado com um agitador magnético adicionou-se $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mol %), XPhos (8 mol %), $t\text{-BuONa}$ (3 equiv) e amino-*o*-bromopiridina (1 equiv). O tubo foi selado com uma suba e procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Posteriormente adicionou-se $t\text{-BuOH}$ seco ($c = 0,1 \text{ M}$), seguido do brometo de vinilo (1,5 equiv). A mistura reaccional foi colocada sob agitação a 110°C durante 24 horas. Após este período deixou-se a reacção arrefecer até a temperatura ambiente e evaporou-se à secura. A solução foi diluída em acetato de etilo e adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída diversas vezes com acetato de etilo até que todos os produtos da reacção tivessem sido recuperados. A fase orgânica foi seca com sulfato sódio anidro, filtrada e evaporada à secura.

IV. 4.1 – Síntese de 2-fenil-4-azaindole (3a)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromopiridinas, utilizou-se 30 mg (0,173 mmol) de 3-amino-2-bromopiridina e 37,52 μ L (0,260 mmol) de α -bromoestireno. A purificação do composto foi feita através de uma coluna cromatográfica de sílica gel (eluente: diclorometano/metanol com gradiente) seguida de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: diclorometano/hexano/acetato de etilo (1/1/1))

Aparência: Sólido amarelo

Rendimento: 82%

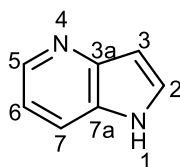
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,79 (s, NH, 1H), 8,31 (d, J = 3,5 Hz, H_5 , 1H), 7,93 (d, J = 7,4 Hz, $\text{H}_{13,9}$, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, H_7 , 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, $\text{H}_{12,10}$, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, H_{11} , 1H), 7,10 (dd, J = 8,1; 4,6 Hz, H_6 , 1H), 7,06 (s, H_3 , 1H).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 146,94 (C_{3a}), 142,87 (C_5), 140,83 (C_2), 131,49 (C_8), 129,89 (C_{7a}), 128,99 ($\text{C}_{12,10}$), 128,25 (C_{11}), 125,39 ($\text{C}_{9,13}$), 118,03 (C_7), 116,63 (C_6), 99,13 (C_3).

IV (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3584 (N-H), 1569 (C=C), 1362 (C-N).

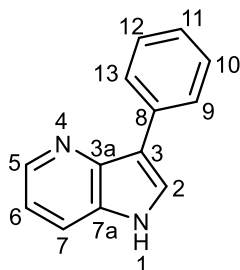
P.F.: 249 – 253 $^{\circ}\text{C}$ (P.F. lit.: 254 – 255 $^{\circ}\text{C}$) ^[100]

IV. 4.2 – Síntese de 4-azaindole (3f)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromopiridinas, utilizou-se 30 mg (0,173 mmol) de 3-amino-2-bromopiridina e 260,1 μ L de bromovinilo. A purificação do composto foi feita através de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (1/1)). Formação de mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 4.3 – Síntese de 3-fenil-4-azaindole (3b)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromopiridinas, utilizou-se 30 mg (0,173 mmol) de 3-amino-2-bromopiridina e 24,09 μ l (0,181 mmol) de β -bromoestireno. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etilo (2/1)).

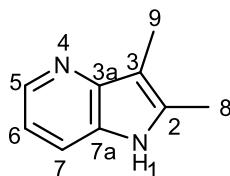
Aparência: Sólido bege

Rendimento: 2%

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ : 8,38 (d, J = 4,2 Hz, H_5 , 1H), 7,97 – 7,90 (m, $\text{H}_{9,13}$, 2H), 7,89 – 7,82 (m, H_7 , H_2 , 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, $\text{H}_{10,12}$, 2H), 7,27 – 7,17 (m, H_{11} , H_6 , 2H).

IV (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3043 (=C-H), 1604 (C=C), 1346 (C-N).

IV. 4.4 – Síntese de 2,3-dimetil-4-azaindole (3c)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromopiridinas, utilizou-se 30 mg (0,173 mmol) de 3-amino-2-bromopiridina e 26,98 μ L (0,260 mmol) de (*E*)-2-bromo-2-butenol. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica de sílica gel (eluente: clorofórmio/metanol (3%)).

Aparência: Sólido bege

Rendimento: 28%

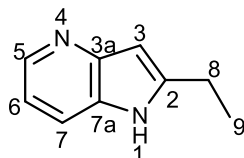
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,39 (dd, J = 4,6; 1,0 Hz, H_5 , 1H), 8,15 (br s, NH, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0; 1,0 Hz, H_7 , 1H), 7,00 (dd, J = 8,0; 4,8 Hz, H_6 , 1H), 2,42 (s, $3\times\text{H}_8$, 3H), 2,32 (s, $3\times\text{H}_9$, 3H)

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 146,94 (C_{3a}), 142,10 (C₅), 135,54 (C₂), 128,56 (C_{7a}), 117,04 (C₇), 115,82 (C₆), 108,20 (C₃), 12,26 (C₈), 7,59 (C₉).

IV (NaCl) ν_{máx}: 2935 (CH₃), 1584 (C=C), 1369 (C-N).

P.F.: 232 – 235 °C (**P.F. lit.:** 233 – 234 °C) ^[62]

IV. 4.5 – Síntese de 2-etil-4-azaindole (3d)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromopiridinas, utilizou-se 50 mg (0,289 mmol) de 3-amino-2-bromopiridina e 45,88 µL (0,433 mmol) de 2-bromo-1-butenos. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica de óxido de alumínio neutro (eluente: hexano/acetato de etilo (3/1)).

Aparência: Sólido castanho claro

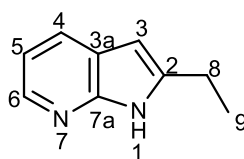
Rendimento: 21%

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,18 (br s, NH, 1H), 8,38 (dd, *J* = 4,6; 1,2 Hz, H₅, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, H₇, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,1; 4,8 Hz, H₆, 1H), 6,45 (s, H₃, 1H), 2,85 (q, *J* = 7,5 Hz, H₈, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,6 Hz, H₉, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 147,32 (C_{3a}), 146,23 (C₂), 142,42 (C₅), 129,25 (C_{7a}), 117,62 (C₇), 115,90 (C₆), 99,51 (C₃), 21,97 (C₈), 13,17 (C₉).

IV (NaCl) ν_{máx}: 3057 (=C-H), 2926 (CH₂), 2854 (CH₃), 1568 (C=C), 1349 (C-N).

III. 4.6 – Síntese de 2-etil-7-azaindole (3e)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromopiridinas, utilizou-se 50 mg (0,289 mmol) de 2-amino-3-bromopiridina e 45,88 µL (0,433 mmol) de 2-bromo-1-butenos. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica de óxido de alumínio neutro

(eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente), seguida de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: diclorometano/acetato de etilo (10%)).

Aparência: Sólido castanho

Rendimento: 15%

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,84 (br s, NH, 1H), 8,21 (d, *J* = 3,6 Hz, H₆, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,7; 1,0 Hz, H₄, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,7; 4,8 Hz, H₅, 1H), 6,20 (s, H₃, 1H), 2,89 (q, *J* = 7,5 Hz, H₈, 2H), 1,40 (dd, *J* = 18,9, 11,3 Hz, H₉, 3H).

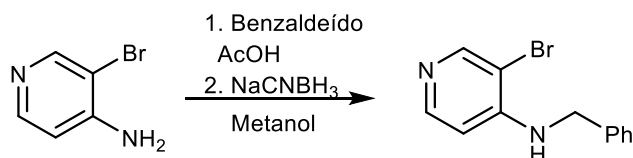
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 149,14 (C_{7a}), 142,86 (C₂), 141,05 (C₆), 127,75 (C₄), 121,78 (C_{3a}), 115,76 (C₅), 96,74 (C₃), 21,92 (C₈), 13,24 (C₉).

IV (NaCl) ν_{máx}: 2926 (CH₂), 2855 (CH₃), 1585 (C=C), 1311 (C-N).

P.F.: 87 – 90 °C (P.F. lit.; 86 – 87 °C) ^[114]

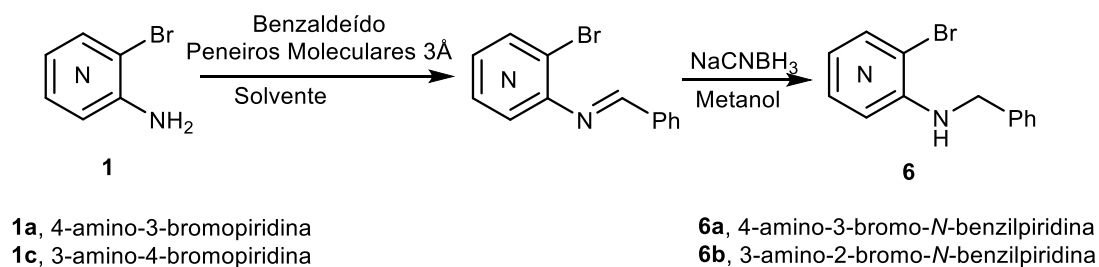
IV. 5. – Diferentes métodos para a *N*-Benzilação de amino-*o*-bromopiridinas

IV. 5.1 – Método A



Num balão de duas tubuladuras, previamente seco, equipado com um agitador magnético, adicionou-se 50 mg (0,289 mmol) de 4-amino-3-bromopiridina, 43,9 μL (0,433 mmol) de benzaldeído em 0,79 mL de metanol seco. A esta solução adicionou-se 24,8 μL (0,433 mmol) de ácido acético. A mistura reaccional ficou em agitação à temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Após este período, arrefeceu-se a reacção até 0 °C e adicionou-se 23,25 mg (0,37 mmol) de cianoborohidreto de sódio em duas porções durante 30 minutos. A reacção ficou em agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. A reacção foi seguida por CCD, onde se comprovou que esta não tinha ocorrido com sucesso.

IV. 5.2 – Método B



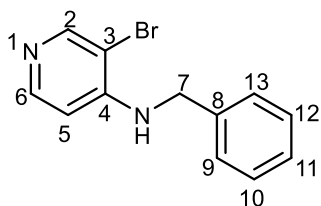
Num balão de duas tubuladuras/tubo selado, previamente seco, equipado com um agitador magnético, adicionou-se amino-*o*-bromopiridina, benzaldeído, peneiros moleculares 3Å em solvente. A mistura reaccional sob agitação foi colocada com temperatura durante 24 horas. Após este período, arrefeceu-se a reacção até 0 °C e adicionou-se 23,25 mg (0,37 mmol) de cianoborohidreto de sódio em duas porções durante 30 minutos em metanol seco ($c = 0,14$ M). A reacção ficou em agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. À mistura foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio e efectuaram-se extracções com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato sódio anidro, filtrada e evaporada à secura.

Tabela IV- 2- Condições da síntese da reacção de N-benzilação.

Entrada	Amino-o-bromopiridinas	Benzaldeído	Solvente, T (°C)	Purificação	Rendimento/ Observações
20	4-amino-3-bromopiridina, (1 equiv)	1,5 equiv	Tolueno (c = 0,4 M), 110 °C	Cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (1/1))	-
21	4-amino-3-bromopiridina, (1 equiv)	1,5 equiv	Xileno (c = 0,4 M), 140 °C	Cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (1/1))	23 %
22	4-amino-3-bromopiridina, (1 equiv)	3 equiv	Xileno (c = 0,4 M), 140 °C	Coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente), seguida de cromatografia camada delgada preparativa	36 % ^{a)}
23	3-amino-2-bromopiridina, (1 equiv)	3 equiv	Xileno (c = 0,4 M), 140 °C	Coluna cromatográfica em sílica gel (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente)	77 % ^{a)}

^{a)} – Reacção em tubo selado

IV. 5.2.1 – 4-amino-3-bromo-*N*-benzilpiridina (6a)

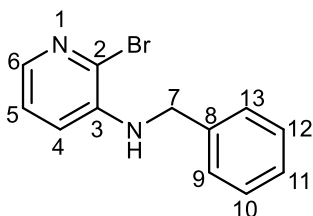


Aparência: Óleo amarelo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,43 (s, H₂, 1H), 8,16 (d, *J* = 2 Hz, H₆, 1H), 7,44 – 7,30 (m, Ar-H, 5H), 6,52 (d, *J* = 5,4 Hz, H₅, 1H), 4,49 (d, *J* = 5,5 Hz, H₇, 2H).

IV (NaCl) ν_{máx}: 3404 (N-H), 2925 (CH₂), 1593 (C=C), 732 (C-Br).

IV. 5.2.2 – 3-amino-2-bromo-*N*-benzilpiridina (6b)

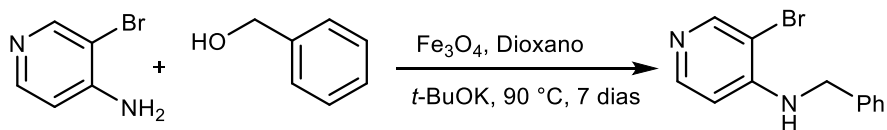


Aparência: Sólido bege

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (dd, *J* = 4,5; 1,5 Hz, H₆, 1H), 7,37 – 7,30 (m, Ar-H, 5H), 7,03 (dd, *J* = 7,9; 4,6 Hz, H₅, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,0; 1,4 Hz, H₄, 1H), 4,40 (d, *J* = 5,6 Hz, H₇, 2H).

IV (NaCl) ν_{máx}: 3413 (N-H), 3061 (=C-H), 2925 (CH₂), 1582 (C=C), 1325 (C-N), 743 (C-Br).

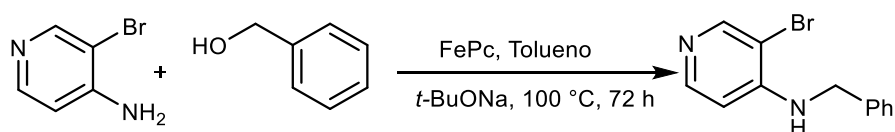
IV. 5.3 – Método C



Num tubo selado, previamente seco, equipado com um agitador magnético, adicionou-se 13,38 mg (20 mol %) de Fe₃O₄, 64,86 mg (2 equiv) de *t*-BuOK. O tubo foi selado com uma suba e procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Posteriormente adicionou-se

0,72 mL de dioxano seco. A esta solução adicionou-se 50 mg (0,289 mmol) de 4-amino-3bromopiridina e 119,74 μ L (4 equiv) de álcool benzílico. A mistura reaccional ficou em agitação a 90 °C durante 7 dias. Inicialmente a reacção apresentava uma cor acastanhada, tendo passado depois a laranja. Após este período, deixou-se a reacção arrefecer até a temperatura ambiente, filtrou-se sobre uma camada de celite e evaporou-se à secura. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica em sílica flash (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente). Formação de mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

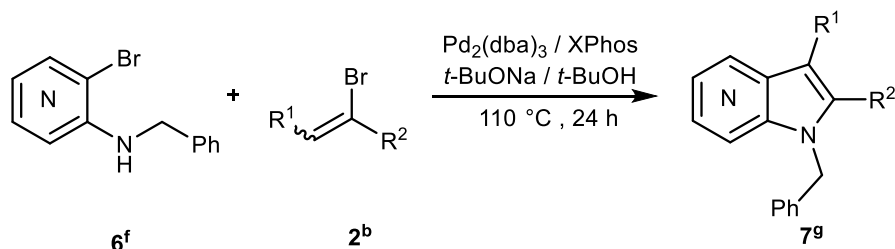
IV. 5.4 – Método D



Num tubo selado, previamente seco, equipado com um agitador magnético, adicionou-se 1,64 mg (0,01 equiv) de FePc, 55,55 mg (2 equiv) de *t*-BuONa. O tubo foi selado com uma suba e procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Posteriormente adicionou-se 1,45 mL de tolueno seco. A esta solução adicionou-se 50 mg (0,289 mmol) de 4-amino-3bromopiridina e 30,05 μ L (1 equiv) de álcool benzílico. A mistura reaccional ficou em agitação a 100 °C durante 72 horas. A reacção foi seguida por CCD, onde se comprovou a formação de traços de produto.

IV. 6 – Cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino-*o*-bromo-*N*-benzilpiridinas

IV. 6.1 – Procedimento geral para a cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck de amino-*o*-bromo-*N*-benzilpiridinas



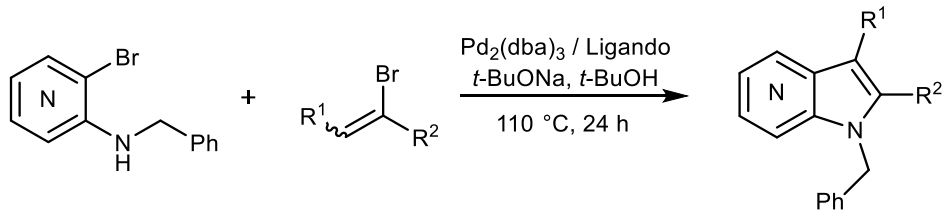
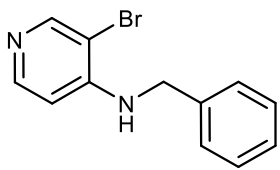
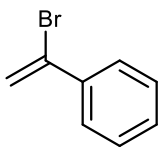
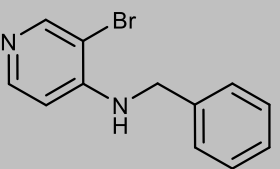
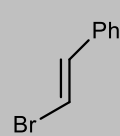
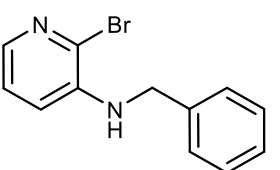
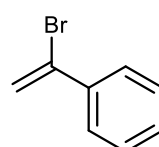
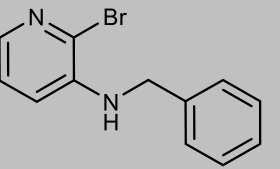
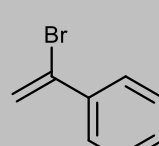
^f **6a**, 4-amino-3-bromo-*N*-benzilpiridina
6b, 3-amino-2-bromo-*N*-benzilpiridina

^b **2a**, R¹ = H, R² = Ph
2b, R¹ = Ph, R² = H
2c, R¹ = R² = H
2d, R¹ = R² = Me
2e, R¹ = H, R² = Et

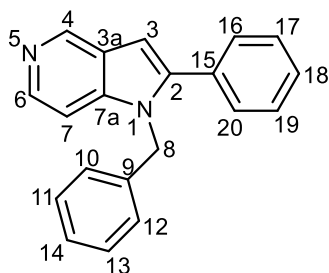
^g **7a**, R¹ = H, R² = Ph, obtida a partir de **6a**
7b, R¹ = Ph, R² = H, obtida a partir de **6a**
7c, R¹ = H, R² = Ph, obtida a partir de **6b**

Num tubo selado previamente seco, equipado com um agitador magnético adicionou-se Pd₂(dba)₃ (4 mol %), ligando (8 mol %), *t*-BuONa (3 equiv) e amino-*o*-bromo-*N*-benzilpiridina (1 equiv). O tubo foi selado com uma suba e procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Posteriormente adicionou-se *t*-BuOH seco (c = 0,1 M), seguido do brometo de vinilo (1,5 equiv). A mistura reaccional foi colocada sob agitação a 110 °C durante 24 horas. Após este período deixou-se a reacção arrefecer até a temperatura ambiente e evaporou-se à securo. A solução foi diluída em acetato de etilo e adicionou-se uma solução concentra de NH₄Cl. A fase aquosa foi extraída diversas vezes com acetato de etilo até que todos os produtos da reacção tivessem sido recuperados. A fase orgânica foi seca com sulfato sódio anidro, filtrada e evaporada à securo.

Tabela IV- 3- Apresentação das várias aminopiridinas ariladas utilizadas com os respectivos brometos de vinilo e ligandos.

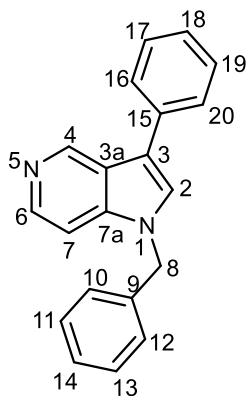
<div style="text-align: center;">  </div>				
Entrada	Aminopiridina	Brometo de vinilo	Ligando	Rendimento
24	 1h	 2a	XPhos	-
25	 1h	 2b	XPhos	-
26	 1i	 2a	XPhos	2%
27	 1i	 2a	DavePhos	-

IV. 6.1.1. – Síntese de 1-benzil-2-fenil-5-azaindole (7a)



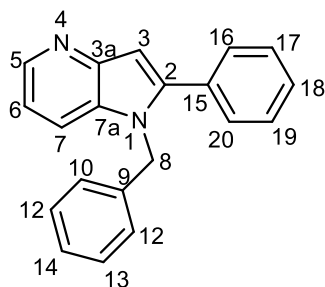
Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-benzilpiridinas, utilizou-se 38,4 mg (0,146 mmol, 1 equiv) de 4-amino-3-bromo-*N*-benzilpiridina, 31,57 μ L (0,219 mmol, 1,5 equiv) de α -bromoestireno e ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: clorofórmio/metanol (10%)). Formação de mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 6.1.2. – Síntese de 1-benzil-3-fenil-5-azaindole (7b)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-benzilpiridinas, utilizou-se 25,9 mg (0,098 mmol, 1 equiv) de 4-amino-3-bromo-*N*-benzilpiridina, 19,69 μ L (0,148 mmol, 1,5 equiv) de β -bromoestireno e ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: clorofórmio/metanol (10%)). Formação de mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

IV. 6.1.3 – Síntese de 1-benzil-2-fenil-4-azaindole (7c)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-benzilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,114 mmol, 1 equiv) de 3-amino-2-bromo-*N*-benzilpiridina, 24,67 μ L (0,172 mmol, 1,5 equiv) de α -bromoestireno e ligando XPhos. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica em óxido de alumínio neutro (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente), seguida de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (2/1)).

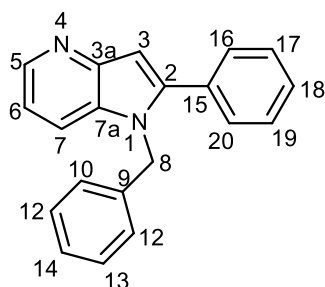
Aparência: Óleo amarelo (acastanhado)

Rendimento: 2%

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,49 (d, $J = 1,6$ Hz, H_5 , 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, H_7 , 1H), 7,49 – 7,36 (m, Ar-H, 5H), 7,32 – 7,22 (m, Ar-H, 5H + CDCl_3), 6,99 (t, $J = 3,2$ Hz, H_6 , 1H), 6,91 (s, H_3 , 1H), 5,40 (s, H_8 , 2H).

IV (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3019 (=C-H), 2927 (CH_2).

IV. 6.1.4 – Síntese de 1-benzil-2-fenil-4-azaindole (7c)

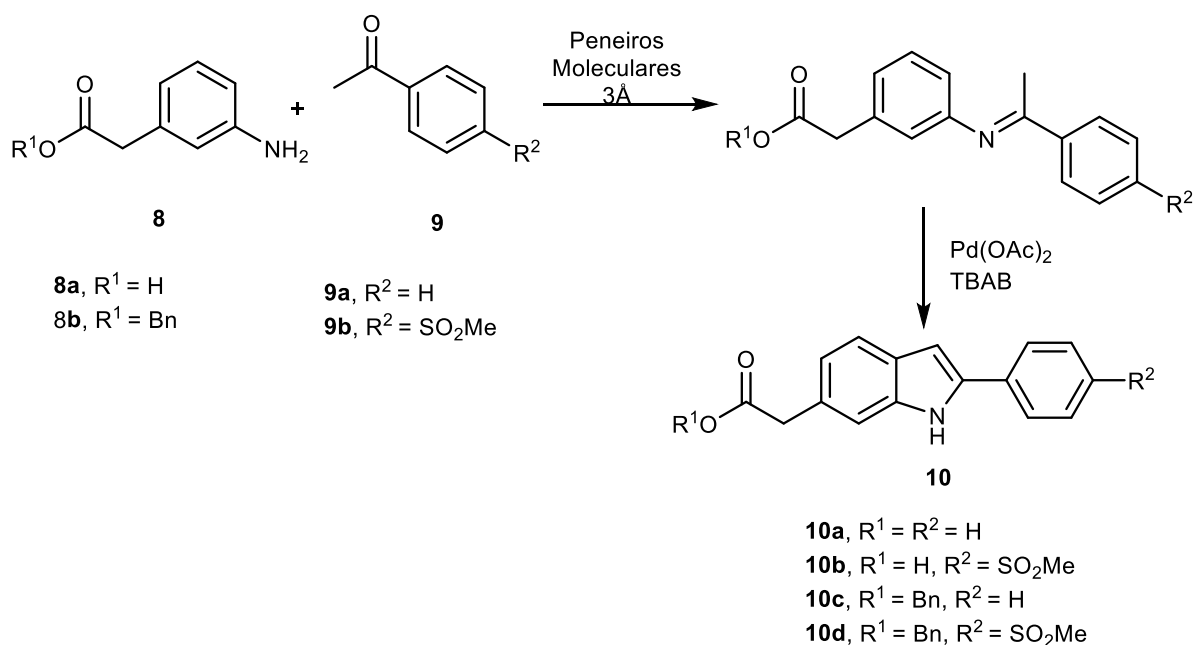


Seguindo o procedimento geral previamente descrito para as reacções de cascata de acoplamento cruzado C-N / reacção de Heck com amino-*o*-bromo-*N*-benzilpiridinas, utilizou-se 30 mg (0,114 mmol, 1 equiv) de 3-amino-2-bromo-*N*-benzilpiridina, 24,67 μ L (0,172 mmol, 1,5

equiv) de α -bromoestireno e ligando DavePhos. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica em óxido de alumínio neutro (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente) seguida de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (2/1)). Formação de mistura complexa de difícil isolamento e purificação. O produto pretendido não foi obtido ou observado.

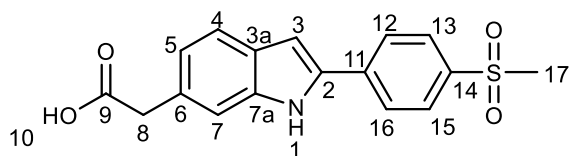
IV. 7 – Síntese iminas e sequente ciclização oxidativa

IV. 7.1. – Procedimento geral para síntese de iminas de anilina e sequente ciclização oxidativa



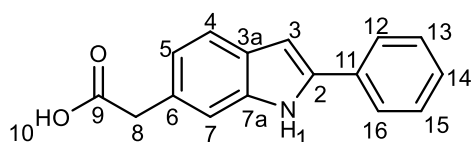
Num tubo selado previamente seco, equipado com um agitador magnético adicionou-se anilina (1 equiv), cetona (1,3 equiv) e peneiros moleculares 3Å. O tubo foi selado com uma suba e procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Posteriormente adicionou-se tolueno seco ($c = 1,65$ M). A reacção foi colocada sobre agitação a 100 °C durante a noite. Após este período, o crude da reacção foi evaporado à secura. A esta mistura adicionou-se $Pd(OAc)_2$ (0,1 equiv) e TBAB (2 equiv). Procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Seguidamente adicionou-se DMSO ($c = 0,2$ M). A reacção foi colocada em atmosfera de O_2 , a 60 °C durante 24 horas. Após este período deixou-se a reacção arrefecer até à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em acetato de etilo ($c = 0,04$ M) e filtrou-se sobre uma camada de celite mais sílica flash.

IV. 7.1.1. – Síntese de ácido 2-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-indole-6-il) acético (10b)



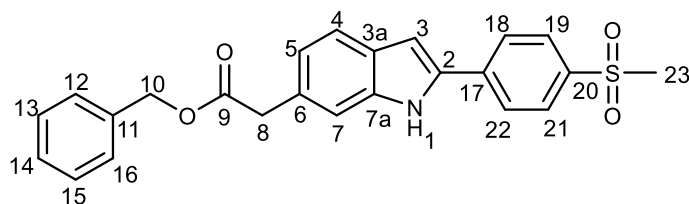
Seguindo o procedimento geral previamente descrito para síntese de iminas e consequente formação de indole, utilizou-se 50 mg (0,330 mmol, 1 equiv) de ácido 2-(3-aminofenil) acético e 85,24 mg (0,430 mmol, 1.3 equiv) de 1-(4-(metilsulfonil)fenil) etanona. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica de sílica flash (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente), seguida de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: diclorometano/metanol (10%)). A reacção deu origem à formação de uma mistura complexa, pelo que não se isolou o produto pretendido.

IV. 7.1.2. – Síntese de ácido 2-(2-fenil-1*H*-indole-6-il) acético (10a)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para síntese de iminas e seguinte formação de indole, utilizou-se 50 mg (0,331 mmol, 1 equiv) de ácido 2-(3-aminofenil) acético e 50,16 µL (0,430 mmol, 1.3 equiv) de acetofenona. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica de óxido de alumínio neutro (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente).

III. 7.1.3. – Síntese de acetato 2-(2-(4-metilsulfonil)fenil)-1*H*-indole-6-il) de benzilo (10d)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para síntese de iminas e sequente formação de indole, utilizou-se 50 mg (0,207 mmol, 1 equiv) de acetato 2-(3-aminofenil) de benzilo e 53,5 mg (0,270 mmol, 1,3 equiv) de 1-(4-metilsulfonil)fenil) etanona. A purificação do composto foi feita através de coluna cromatográfica de sílica flash (eluente: hexano/acetato de etilo com gradiente), seguida de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (1/1)).

Aparência: Sólido bege

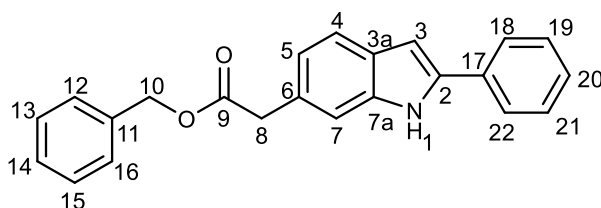
Rendimento de produto isolado puro: 1%

Este produto é de difícil isolamento, verificando-se um arrastamento ao longo da coluna cromatográfica, o que complica a sua quantificação. (**Rendimento bruto:** 12%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,48 (s, NH, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, H_{19,21}, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, H_{18,22}, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, H_{4,7}, 2H), 7,34 (m, Ar-H, 5H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, H₅, 1H), 6,94 (s, H₃, 1H), 5,15 (s, H₁₀, 2H), 3,79 (s, H₈, 2H), 3,09 (s, H₂₃, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 171,89 (C₉), 138,78 (C₂₀), 137,61 (C₁₇), 137,49 (C₂), 135,85 (C₁₁), 135,64 (C_{7a}), 129,36 (C₆), 128,55 (C_{19,21}), 128,16 (C_{Ar-H}), 127,99 (C_{3a}), 125,40 (C_{18,22}), 122,43 (C₅), 121,26 (C_{4,7}), 102,58 (C₃), 66,69 (C₁₀), 44,61 (C₃), 41,65 (C₈).

IV. 7.1.4. – Síntese de acetato 2-(2-fenil-1*H*-indole-6-il) de benzilo (10c)



Seguindo o procedimento geral previamente descrito para síntese de iminas e sequente formação de indole, utilizou-se 50 mg (0,207 mmol, 1 equiv) de acetato 2-(3-aminofenil) de benzilo e 31,42 μ L (0,269 mmol, 1,3 equiv) de acetofenona. A purificação do composto foi feita através de cromatografia camada delgada preparativa (eluente: hexano/acetato de etilo (4/1)).

Aparência: Sólido castanho

Rendimento: 62%

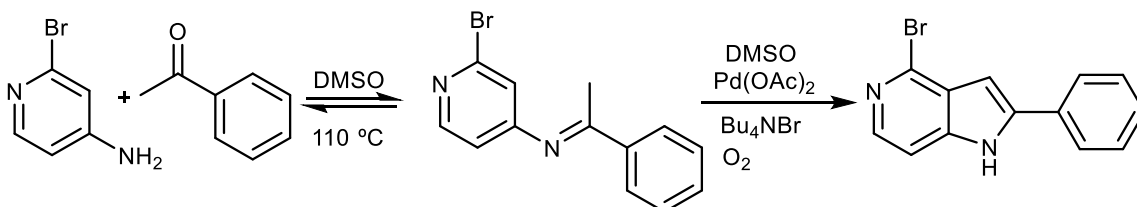
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,36 (s, NH, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, $\text{H}_{18,22}$, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, H_4 , 1H), 7,44 (t, $J = 7,4$ Hz, $\text{H}_{19,21}$, 2H), 7,34 (m, Ar-H + H_7 + H_{20} , 7H), 7,05 (d, $J = 8$ Hz, H_5 , 1H), 6,79 (s, H_3 , 1H), 5,15 (s, H_{10} , 2H), 3,78 (s, H_8 , 2H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 172,08 (C_9), 138,12 (C_{11}), 137,01 (C_2), 135,92 (C_{17}), 132,31 (C_{7a}), 128,98 ($\text{C}_{13, 15}$), 128,51 (C_{20}), 128,34 (C_{14}), 128,13 ($\text{C}_{12, 16}$), 127,89 ($\text{C}_{19,21}$), 127,66 (C_{3a}), 125,10 ($\text{C}_{18, 22}$), 121,78 (C_5), 120,64 (C_4), 111,54 (C_7), 99,75 (C_3), 66,58 (C_{10}), 41,67 (C_8).

IV: 3371 (N-H), 1729 (C=O), 1309 (C-N).

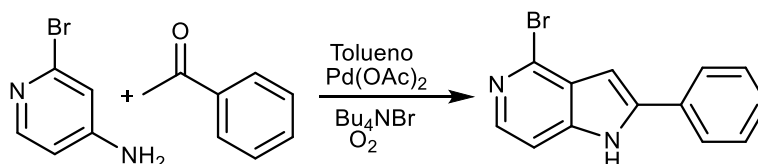
IV. 7.2 – Estudos sintéticos para preparação de iminas e subsequente ciclização oxidativa a partir de aminopiridinas

IV. 7.2.1 – Ensaio por adição sequencial de reagentes em DMSO



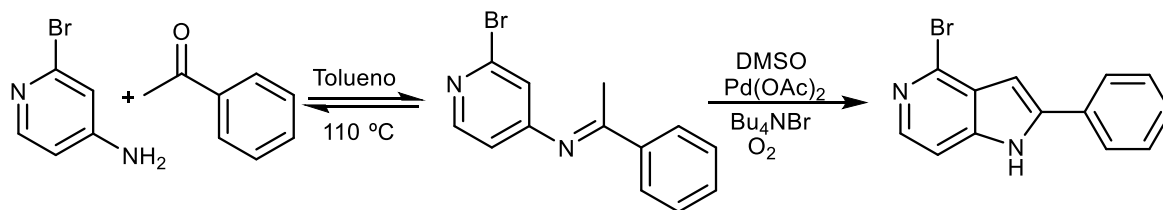
Num balão de duas tubuladuras previamente seco, equipado com um agitador magnético adicionou-se 30 mg (0,173 mmol, 1 equiv) de 4-amino-2-bromopiridina e peneiros moleculares 3Å. O balão foi selado com uma suba e procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Adicionou-se 0,867 mL de DMSO seco. Seguidamente adicionou-se 20,23 µL de acetofenona. A reacção foi colocada sobre agitação a 110 °C em atmosfera de azoto, durante a noite. Após este período, a esta mistura adicionou-se 3,89 mg (0,1 equiv) Pd(OAc)₂ e 111,8 mg (2 equiv) de TBAB. A reacção foi colocada em atmosfera de O₂, a 60 °C durante 24 horas. Após este período deixou-se a reacção arrefecer até à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em acetato de etilo e filtrou-se sobre uma camada de celite e sílica flash.

IV. 7.2.2 – Ensaio *one-pot*



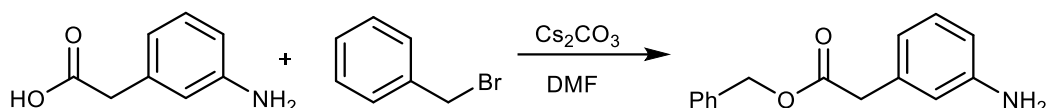
Num balão previamente seco, equipado com um agitador magnético adicionou-se 50 mg (0,289 mmol, 1 equiv) de 4-amino-3-bromopiridina, 6,49 mg (0,1 equiv) Pd(OAc)₂ e 186,34 mg (2 equiv) de TBAB e peneiros moleculares 3 Å. O balão foi selado com uma suba e procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Adicionou-se 1,45 mL de tolueno seco. Seguidamente adicionou-se 34,84 µL de acetofenona. A reacção foi colocada em refluxo em atmosfera de O₂, durante 24 horas.

IV. 7.2.3 – Ensaio por adição sequencial de reagentes em tolueno

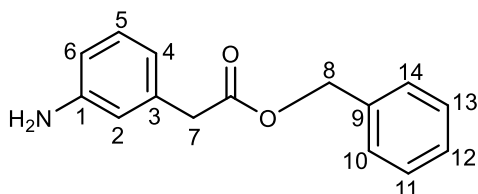


Num tubo selado previamente seco, equipado com um agitador magnético adicionou-se 50 mg (0,289 mmol, 1 equiv) de 4-amino-3-bromopiridina e peneiros moleculares 3Å. O tubo selado foi selado com uma suba e procedeu-se a ciclos de purga na linha de vácuo/azoto. Adicionou-se 1,45 mL de tolueno seco. Seguidamente adicionou-se 34,84 µL de acetofenona. A reacção foi colocada sobre agitação a 110 °C durante a noite.

IV. 7.3 – Protecção do ácido carboxílico da anilina



IV. 7.3.1 – Síntese de acetato 2-(3-aminofenil) de benzilo (8b)



Num balão de fundo redondo previamente seco, equipado com um agitador magnético, adicionou-se 323,21 mg (0,992 mmol) de Cs₂CO₃ e 150 mg (0,992 mmol) de ácido 2-(3-aminofenil) acético em 6,1 mL de DMF seco. Seguidamente adicionou-se 120,43 µL (0,992 mmol) de brometo de benzilo. A reacção ficou sobre agitação à temperatura ambiente durante a noite. Depois deste período adicionou-se à mistura reaccional solução saturada de NaCl e de NH₄Cl. A fase aquosa foi extraída diversas vezes com acetato de etilo até que todos os

produtos da reacção tivessem sido recuperados. A fase orgânica foi seca com sulfato sódico anidro, filtrada e evaporada à secura. O produto desejado foi obtido através de uma purificação em coluna cromatográfica de sílica flash (eluente: hexano/acetato de etilo (4/1)).

Aparência: Óleo castanho

Rendimento: 68 %

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 – 7,24 (m, Ar-H, 5H), 7,04 (t, $J = 7,7$ Hz, H_5 , 1H), 6,63 (d, $J = 7,5$ Hz, H_4 , 1H), 6,57 – 6,54 (m, $\text{H}_{6,2}$, 2H), 5,06 (s, H_8 , 2H), 3,51 (s, H_7 , 2H).

IV (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3461 (NH_2), 3371 (NH_2), 3031 ($=\text{C-H}$), 2927 (CH_2), 1732 (C=O), 1614 (C=C).

Bibliografia

- [1] D. L. DeWitt, *Cox-2-Selective Inhibitors: The New Super Aspirins*, *Molecular Pharmacology* **1999**, 55, 625 - 631.
- [2] N. T. Ashley, Z. M. Weil, R. J. Nelson, *Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation*, *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, Vol 43 **2012**, 43, 385-406.
- [3] U. Weiss, *Inflammation*, *Nature* **2008**, 454, 427-427.
- [4] V. Kumar, A. K. Abbas, J. C. Aster, *Robbins Basic Pathology*, 9 ed.
- [5] M. Murakami, T. Hirano, *The molecular mechanisms of chronic inflammation development*, *Front. Immunol.* **2012**, 3, 1-2.
- [6] H. Tlaskalova-Hogenova, R. Stepankova, T. Hudcovic, L. Tuckova, B. Cukrowska, R. Lodinova-Zadnikova, H. Kozakova, P. Rossmann, J. Bartova, D. Sokol, D. P. Funda, D. Borovska, Z. Rehakova, J. Sinkora, J. Hofman, P. Drastich, A. Kokesova, *Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases*, *Immunol. Lett.* **2004**, 93, 97-108.
- [7] K. Ishihara, T. Hirano, *IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease*, *Cytokine Growth Factor Rev.* **2002**, 13, 357-368.
- [8] G. S. Hotamisligil, *Inflammation and metabolic disorders*, *Nature* **2006**, 444, 860-867.
- [9] R. Monteiro, I. Azevedo, *Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome*, *Mediat. Inflamm.* **2010**, 10.
- [10] V. H. Perry, *The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease*, *Brain Behav. Immun.* **2004**, 18, 407-413.
- [11] M. Karin, T. Lawrence, V. Nizet, *Innate immunity gone awry: Linking microbial infections to chronic inflammation and cancer*, *Cell* **2006**, 124, 823-835.
- [12] F. Balkwill, A. Mantovani, *Inflammation and cancer: back to Virchow?*, *Lancet* **2001**, 357, 539-545.
- [13] M. Macarthur, G. L. Hold, E. M. El-Omar, *Inflammation and Cancer - II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy*, *Am. J. Physiol.-Gastroint. Liver Physiol.* **2004**, 286, G515-G520.
- [14] L. M. Coussens, Z. Werb, *Inflammation and cancer*, *Nature* **2002**, 420, 860-867.
- [15] D. Hwang, D. Scollard, J. Byrne, E. Levine, *Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer*, *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, 90, 455-460.
- [16] O. Morteau, *Prostaglandins and Inflammation: the Cyclooxygenase Controversy*, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* **2000**, 48, 473-480.
- [17] E. Ricciotti, G. A. FitzGerald, *Prostaglandins and Inflammation*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2011**, 31, 986-1000.
- [18] T. D. Warner, I. Vojnovic, F. Giuliano, R. Jimenez, D. Bishop-Bailey, J. A. Mitchell, *Cyclooxygenases 1, 2, and 3 and the production of prostaglandin I-2: Investigating the activities of acetaminophen and cyclooxygenase-2-selective inhibitors in rat tissues*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 310, 642-647.
- [19] D. W. Gilroy, A. Tomlinson, D. A. Willoughby, *Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase (cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation*, *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, 355, 211-217.
- [20] R. G. Kurumbail, J. R. Kiefer, L. J. Marnett, *Cyclooxygenase enzymes: catalysis and inhibition*, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, 11, 752-760.
- [21] S. J. Shiff, B. Rigas, *The role of cyclooxygenase inhibition in the antineoplastic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)*, *J. Exp. Med.* **1999**, 190, 445-450.
- [22] C. J. Hawkey, *COX-1 and COX-2 inhibitors*, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2001**, 15, 801-820.
- [23] G. A. Green, *Understanding NSAIDs: From aspirin to COX-2*, *Sports Medicine*, 3, 50 - 59.
- [24] J. R. Vane, Y. S. Bakhle, R. M. Botting, *Cyclooxygenases 1 and 2*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1998**, 38, 97-120.
- [25] R. J. Flower, *The development of COX2 inhibitors*, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 179-191.
- [26] L. J. Marnett, in *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 49, Annual Reviews, Palo Alto, **2009**, pp. 265-290.

- [27] G. A. FitzGerald, C. Patrono, *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 - Reply*, *N. Engl. J. Med.* **2001**, 345, 1709-1709.
- [28] A. A. Shah, B. Thjodleifsson, F. E. Murray, E. Kay, M. Barry, G. Sigthorsson, H. Gudjonsson, E. Oddsson, A. B. Price, D. J. Fitzgerald, I. Bjarnason, *Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen*, *Gut* **2001**, 48, 339-346.
- [29] A. Bennett, G. Villa, *Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities*, *Expert Opinion Pharmacother* **2000**, 277 - 286.
- [30] H. Suleyman, E. Cadirci, A. Albayrak, Z. Halici, *Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal antiinflammatory drug*, *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 278-283.
- [31] C. J. Hawkey, *COX-2 inhibitors*, *Lancet* **1999**, 353, 307-314.
- [32] T. Grosser, S. Fries, G. A. FitzGerald, *Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities*, *J. Clin. Invest.* **2006**, 116, 4-15.
- [33] J. Y. Merour, F. Buron, K. Ple, P. Bonnet, S. Routier, *The Azaindole Framework in the Design of Kinase Inhibitors*, *Molecules* **2014**, 19, 19935-19979.
- [34] S. M. Twine, L. Murphy, R. S. Phillips, P. Callis, M. T. Cash, A. G. Szabo, *The photophysical properties of 6-azaindole*, *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 637-645.
- [35] S. B. Zhao, S. N. Wang, *Luminescence and reactivity of 7-azaindole derivatives and complexes*, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3142-3156.
- [36] A. A. Prokopov, L. N. Yakhontov, *Methods of Synthesis and the Production Technology of Therapeutic Substances: Chemistry of the Azaindoles (Review)*, *Pharmaceutical Chemistry Journal* **1994**, 28, 471 - 506.
- [37] M. Le Hyaric, M. V. de Almeida, M. V. N. de Souza, *Synthesis and reactivity of azaindoles: Applications in the preparation of bioactive molecules*, *Quim. Nova* **2002**, 25, 1165-1171.
- [38] J. J. Song, J. T. Reeves, F. Gallou, Z. L. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Organometallic methods for the synthesis and functionalization of azaindoles*, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1120-1132.
- [39] P. M. Pauletti, L. S. Cintra, C. G. Braguine, A. A. da Silva, M. Silva, W. R. Cunha, A. H. Janeiro, *Halogenated Indole Alkaloids from Marine Invertebrates*, *Mar. Drugs* **2010**, 8, 1526-1549.
- [40] P. M. Fresneda, S. Delgado, A. Francesch, I. Manzanares, C. Cuevas, P. Molina, *Synthesis and cytotoxic evaluation of new derivatives of the marine alkaloid variolin B*, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1217-1221.
- [41] M. Simone, E. Erba, G. Damia, F. Vikhanskaya, A. M. Di Francesco, R. Riccardi, C. Bailly, C. Cuevas, J. M. F. Sousa-Faro, M. D'Incalci, *Variolin B and its derivate deoxy-variolin B: New marine natural compounds with cyclin-dependent kinase inhibitor activity*, *Eur. J. Cancer* **2005**, 41, 2366-2377.
- [42] L. H. Franco, E. B. D. Joffe, L. Puricelli, M. Tatian, A. M. Seldes, J. A. Palermo, *Indole alkaloids from the tunicate Aplidium meridianum*, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1130-1132.
- [43] M. Gompel, M. Leost, E. B. D. Joffe, L. Puricelli, L. H. Franco, J. Palermo, L. Meijer, *Meridianins, a new family of protein kinase inhibitors isolated from the ascidian Aplidium meridianum*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1703-1707.
- [44] A. Echalié, K. Bettayeb, Y. Ferandin, O. Lozach, M. Clement, A. Valette, F. Liger, B. Marquet, J. C. Morris, J. A. Endicott, B. Joseph, L. Meijer, *Meriolins (3-(pyrimidin-4-yl)-7-azaindoles): Synthesis, kinase inhibitory activity, cellular effects, and structure of a CDK2/cyclin A/meriolin complex*, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 737-751.
- [45] K. Bettayeb, O. M. Tirado, S. Marionneau-Lambot, Y. Ferandin, O. Lozach, J. C. Morris, S. Mateo-Lozano, P. Drueckes, C. Schachtele, M. H. G. Kubbutat, F. Liger, B. Marquet, B. Joseph, A. Echalié, J. A. Endicott, V. Notario, L. Meijer, *Meriolins, a new class of cell death-inducing kinase inhibitors with enhanced selectivity for cyclin-dependent kinases*, *Cancer Res.* **2007**, 67, 8325-8334.
- [46] *The inhibition of p38 MAPK utilising oxalic amides attached to an azaindole scaffold*, *Expert Opin. Ther. Patents* **2005**, 15, 227-232.
- [47] J. J. Kulagowski, H. B. Broughton, N. R. Curtis, I. M. Mawer, M. P. Ridgill, R. Baker, F. Emms, S. B. Freedman, R. Marwood, S. Patel, S. Patel, C. I. Ragan, P. D. Leeson, *3-[[4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]-methyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine: An Antagonist with High Affinity and Selectivity for the Human Dopamine D4 Receptor*, *J. Med. Chem.* **1996** 39, 1941-1942.
- [48] S. Lober, H. Hubner, W. Utz, P. Gmeiner, *Rationally based efficacy tuning of selective dopamine D4 receptor ligands leading to the complete antagonist 2- 4-(4-*

- chlorophenyl)piperazin-1-ylmethyl pyrazolo 1,5-a pyridine (FAUC 213), *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2691-2694.
- [49] J. Tsai, J. T. Lee, W. Wang, J. Zhang, H. Cho, S. Mamo, R. Bremer, S. Gillette, J. Kong, N. K. Haass, K. Sproesser, L. Li, K. S. M. Smalley, D. Fong, Y. L. Zhu, A. Marimuthu, H. Nguyen, B. Lam, J. Liu, I. Cheung, J. Rice, Y. Suzuki, C. Luu, C. Settachatgul, R. Shellooe, J. Cantwell, S. H. Kim, J. Schlessinger, K. Y. J. Zhang, B. L. West, B. Powell, G. Habets, C. Zhang, P. N. Ibrahim, P. Hirth, D. R. Artis, M. Herlyn, G. Bollag, *Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 3041-3046.
- [50] S. Wenglowsky, L. Ren, K. A. Ahrendt, E. R. Laird, I. Aliagas, B. Alicke, A. J. Buckmelter, E. F. Choo, V. Dinkel, B. N. A. Feng, S. L. Gloor, S. E. Gould, S. Gross, J. Gunzner-Toste, J. D. Hansen, G. Hatzivassiliou, B. N. Liu, K. Malesky, S. Mathieu, B. Newhouse, N. J. Raddatz, Y. Q. Ran, S. Rana, N. Randolph, T. Risom, J. Rudolph, S. Savage, L. T. Selby, M. Shrag, K. Song, H. L. Sturgis, W. C. Voegtli, Z. Y. Wen, B. S. Willis, R. D. Woessner, W. I. Wu, W. B. Young, J. Grina, *Pyrazolopyridine Inhibitors of B-Raf(V600E). Part 1: The Development of Selective, Orally Bioavailable, and Efficacious Inhibitors*, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 342-347.
- [51] M. H. Fisher, G. Schwartzkopf, D. R. Hoff, *AZAINDOLE ANTHELMINTIC AGENTS*, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1168-+.
- [52] J. R. Riggs, H. Y. Hu, A. Kolesnikov, E. M. Leahy, K. E. Wesson, W. D. Shrader, D. Vijaykumar, T. A. Wahl, Z. W. Tong, P. A. Sprengeler, M. J. Green, C. Yu, B. A. Katz, E. Sanford, M. Nguyen, R. Cabuslay, W. B. Young, *Novel 5-azaindole factor VIIa inhibitors*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3197-3200.
- [53] Y. M. Choi-Sledeski, R. Kearney, G. Poli, H. Pauls, C. Gardner, Y. Gong, M. Becker, R. Davis, A. Spada, G. Liang, V. Chu, K. Brown, D. Collussi, R. Leadley, S. Rebello, P. Moxey, S. Morgan, R. Bentley, C. Kasiewski, S. Maignan, J. P. Guilloteau, V. Mikol, *Discovery of an orally efficacious inhibitor of coagulation factor Xa which incorporates a neutral P-1 ligand*, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 681-684.
- [54] T. Wang, Z. W. Yin, Z. X. Zhang, J. A. Bender, Z. Yang, G. Johnson, Z. Yang, L. M. Zadjura, C. J. D'Arieno, D. D. Parker, C. Gesenberg, G. A. Yamanaka, Y. F. Gong, H. T. Ho, H. Fang, N. N. Zhou, B. V. McAuliffe, B. J. Eggers, L. Fan, B. Nowicka-Sans, I. B. Dicker, Q. Gao, R. J. Colonna, P. F. Lin, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, *Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Attachment. 5. An Evolution from Indole to Azaindoles Leading to the Discovery of 1-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)-2-(4,7-dimethoxy-1H-pyrrolo 2,3-c pyridin-3-yl)ethane-1,2-dione (BMS-488043), a Drug Candidate That Demonstrates Antiviral Activity in HIV-1-Infected Subjects*, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7778-7787.
- [55] R. C. Bernotas, S. A. Antane, S. E. Lenicek, S. N. Haydar, A. J. Robichaud, B. L. Harrison, G. M. Zhang, D. Smith, J. Coupet, L. E. Schechter, *1-(2-Aminoethyl)-3-(arylsulfonyl)-1H-pyrrolopyridines are 5-HT₆ receptor ligands*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6935-6938.
- [56] G. M. P. Giblin, A. Billinton, M. Briggs, A. J. Brown, I. P. Chessell, N. M. Clayton, A. J. Eatherton, P. Goldsmith, C. Haslam, M. R. Johnson, W. L. Mitchell, A. Naylor, A. Perboni, B. P. Slingsby, A. W. Wilson, *Discovery of 1-4-(3-Chlorophenylamino)-1-methyl-1H-pyrrolo 3,2-c pyridin-7-yl -1-mor pholin-4-ylmethanone (GSK554418A), a Brain Penetrant 5-Azaindole CB₂ Agonist for the Treatment of Chronic Pain*, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5785-5788.
- [57] J. Barluenga, C. Valdés, in *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**, pp. 377-531.
- [58] M. J. D. Pires, D. L. Poeira, M. M. B. Marques, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aminopyridines*, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7197-7234.
- [59] J. J. Song, Z. L. Tan, F. Gallou, J. H. Xu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *A novel one-step synthesis of 2-substituted 6-azaindoles from 3-amino-4-picoline and carboxylic esters*, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6512-6514.
- [60] B. Robinson, *FISCHER INDOLE SYNTHESIS*, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373-&.
- [61] E. Fischer, F. Jourdan, *Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure*, *European Journal of Inorganic Chemistry* **1883**, *16*, 2241 - 2245.
- [62] A. H. Kelly, J. Parrick, *Diazaindenes (Azaindoles). Part II. Thermal Indolisation of 3- and 4-Pyridylhydrazones*, *J. Chem. Soc.* **1970**, 303- 307.
- [63] F. G. Mann, A. F. Prior, T. J. Willcox, *THE STRUCTURE AND PROPERTIES OF CERTAIN POLYCYCLIC INDOLO-DERIVATIVES AND QUINOLINO-DERIVATIVES .13. THE CYCLISATION OF CERTAIN 4-PYRIDYL-HYDRAZONES AND 4-QUINOLYL-HYDRAZONES*, *Journal of the Chemical Society* **1959**, 3830-3834.

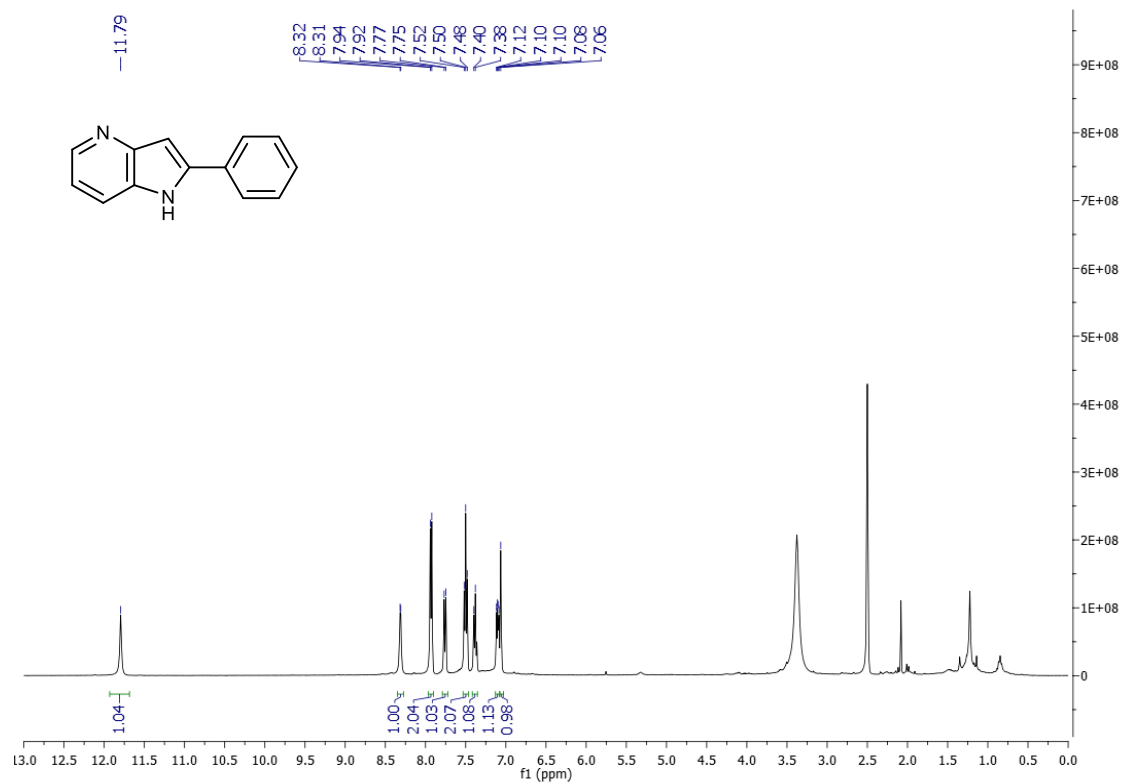
- [64] G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *THE REACTION OF VINYL GRIGNARD-REAGENTS WITH 2-SUBSTITUTED NITROARENES - A NEW APPROACH TO THE SYNTHESIS OF 7-SUBSTITUTED INDOLES*, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2129-2132.
- [65] G. W. Gribble, in *Indole Ring Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2016**, pp. 121-130.
- [66] A. Dobbs, *Total synthesis of indoles from Tricholoma species via Bartoli/heteroaryl radical methodologies*, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 638-641.
- [67] Z. X. Zhang, Z. Yang, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, T. Wang, *A general method for the preparation of 4- and 6-azaindoles*, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2345-2347.
- [68] A. Reissert, *Umwandlungen des o-Nitrobenzyl-malonsäureesters I. — Alkalische Verseifung, Synthese neuer Indolabkömmlinge*, *European Journal of Inorganic Chemistry* **1996**, 29, 639 – 665.
- [69] H. G. Lindwall, G. J. Mantell, *SYNTHESIS AND REACTIONS OF INDOLE CARBOXYLIC ACIDS - PYRIDINDOLONES FROM INDOLE-2-CARBOXYACETALYLBENZYLAMIDES*, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 345-357.
- [70] G. W. Gribble, in *Indole Ring Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2016**, pp. 332-337.
- [71] F. Popowycz, J. Y. Merour, B. Joseph, *Synthesis and reactivity of 4-, 5- and 6-azaindoles*, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8689-8707.
- [72] R. D. Clark, D. B. Repke, *THE LEIMGRUBER-BATCHO INDOLE SYNTHESIS*, *Heterocycles* **1984**, 22, 195-221.
- [73] M. Prashad, L. Lavecchia, K. Prasad, O. Repic, *A CONVENIENT SYNTHESIS OF 3-SUBSTITUTED 1H-INDOLES*, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 95-100.
- [74] J. Siu, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Microwave assisted Leimgruber-Batcho reaction for the preparation of indoles, azaindoles and pyrrolylquinolines*, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 160-167.
- [75] W. Madelung, *Über eine neue Darstellungsweise für substituierte Indole. I*, *European Journal of Inorganic Chemistry* **1912**, 45, 1128 – 1134.
- [76] W. J. Houlihan, V. A. Parrino, Y. Uike, *LITHIATION OF N-(2-ALKYLPHENYL)ALKANAMIDES AND RELATED-COMPOUNDS - A MODIFIED MADELUNG INDOLE SYNTHESIS*, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4511-4515.
- [77] G. W. Gribble, *Recent developments in indole ring synthesis-methodology and applications*, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075.
- [78] M. M. Robison, B. L. Robison, *7-AZAINDOLE .1. SYNTHESIS AND CONVERSION TO 7-AZATRYPTOPHAN AND OTHER DERIVATIVES*, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 457-460.
- [79] R. R. Lorenz, B. F. Tullar, C. F. Koelsch, S. Archer, *A New Indole Synthesis*, **1965**, 30, 2531 - 2533.
- [80] J. A. Turner, *Regiospecific Electrophilic Substitution of Aminopyridines: Ortho Lithiation of 2-, 3-, and 4-(Pivaloylamino)pyridines*, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3401 - 3408.
- [81] I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Transition-metal-catalyzed reactions in heterocyclic synthesis*, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127-2198.
- [82] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis*, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2005**, 44, 4442-4489.
- [83] B. Schlummer, U. Scholz, *Palladium-catalyzed C-N and C-O coupling - A practical guide from an industrial vantage point*, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599-1626.
- [84] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *A CONVENIENT SYNTHESIS OF ACETYLENES: CATALYTIC SUBSTITUTIONS OF ACETYLENIC HYDROGEN WITH BROMOALKENES, IODOARENES AND BROMOPYRIDINES*, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467 - 4470.
- [85] M. McLaughlin, M. Palucki, I. W. Davies, *Efficient access to azaindoles and indoles*, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3307-3310.
- [86] A. R. Stoit, A. P. den Hartog, H. Mons, S. van Schaik, N. Barkhuijsen, C. Stroomer, H. Coolen, J. H. Reinders, T. J. P. Adolfs, M. van der Neut, H. Keizer, C. G. Kruse, *7-azaindole derivatives as potential partial nicotinic agonists*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 188-193.
- [87] L. H. Xu, I. R. Lewis, S. K. Davidsen, J. B. Summers, *Transition metal catalyzed synthesis of 5-azaindoles*, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5159-5162.
- [88] A. De Meijere, F. E. Meyer, *FINE FEATHERS MAKE FINE BIRDS - THE HECK REACTION IN MODERN GARB*, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1994**, 33, 2379-2411.
- [89] V. Kumar, J. A. Dority, E. R. Bacon, B. Singh, G. Y. Leshner, *SYNTHESIS OF 7-AZAINDOLE AND 7-AZAOXINDOLE DERIVATIVES THROUGH A PALLADIUM-CATALYZED CROSS-COUPPLING REACTION*, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6995-6998.
- [90] M. E. Mowery, P. DeShong, *Cross-coupling reactions of hypervalent siloxane derivatives: An alternative to Stille and Suzuki couplings*, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1684-1688.

- [91] R. Martin, S. L. Buchwald, *Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands*, *Accounts Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.
- [92] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *PALLADIUM-CATALYZED ALKYLATIONS IN AQUEOUS-MEDIA*, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330.
- [93] R. C. Larock, E. K. Yum, *SYNTHESIS OF INDOLES VIA PALLADIUM-CATALYZED HETEROANNULATION OF INTERNAL ALKYNES*, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.
- [94] H. Koolman, T. Heinrich, H. Boettcher, W. Rautenberg, M. Reggelin, *Syntheses of novel 2,3-diaryl-substituted 5-cyano-4-azaindoles exhibiting c-Met inhibition activity*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1879-1882.
- [95] J. Y. Merour, S. Routier, F. Suzenet, B. Joseph, *Recent advances in the synthesis and properties of 4-, 5-, 6-or 7-azaindoles*, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4767-4834.
- [96] Y. Fang, J. Yuen, M. Lautens, *A General Modular Method of Azaindole and Thienopyrrole Synthesis Via Pd-Catalyzed Tandem Couplings of gem-Dichloroolefins*, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5152 - 5160.
- [97] S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi, *The aminopalladation-reductive elimination process as a tool for the solution-phase synthesis of 2,3-disubstituted azaindole libraries*, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 510-512.
- [98] J. Barluenga, M. A. Fernandez, F. Aznar, C. Valdes, *Cascade alkenyl amination/heck reaction promoted by a bifunctional palladium catalyst: A novel one-pot synthesis of indoles from o-haloanilines and alkenyl halides*, *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 2276-2283.
- [99] S. Wagaw, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Palladium-catalyzed coupling of optically active amines with aryl bromides*, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451-8458.
- [100] C. Koradin, W. Dohle, A. L. Rodriguez, B. Schmid, P. Knochel, *Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases*, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1571-1587.
- [101] D. Kuzmich, C. Mulrooney, *Synthesis of 2-aryl-1-hydroxyazaindoles and 2-arylazaindoles, via oxidation of o-hydroxyaminostyrylpyridines*, *Synthesis* **2003**, 1671-1678.
- [102] M. J. D. Pires, D. L. Poeira, S. I. Purificacao, M. M. B. Marques, *Synthesis of Substituted 4-, 5-, 6-, and 7-Azaindoles from Aminopyridines via a Cascade C-N Cross-Coupling/Heck Reaction*, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3250-3253.
- [103] S. Llona-Minguez, M. Desroses, A. Ghassemian, S. A. Jacques, L. Eriksson, R. Isacksson, T. Koolmeister, P. Stenmark, M. Scobie, T. Helleday, *Vinyllic MIDA Boronates: New Building Blocks for the Synthesis of Aza-Heterocycles*, *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 7394-7398.
- [104] R. Beugelmans, B. Boudet, L. Quintero, *RADICAL AROMATIC NUCLEOPHILIC-SUBSTITUTION - DIRECT SYNTHESIS OF 4-AZA-INDOLES IN NON-ACIDIC AND FRESH-WATER MEDIA*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1943-1944.
- [105] P. Graczyk, Google Patents, **2004**.
- [106] A. Klapars, J. C. Antilla, X. H. Huang, S. L. Buchwald, *A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides and the N-arylation of nitrogen heterocycles*, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729.
- [107] J. J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Pd-catalyzed N-arylation of heteroarylamines*, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481-3484.
- [108] T. Iwaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Novel synthetic strategy of carbolines via palladium-catalyzed amination and arylation reaction*, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1999**, 1505-1510.
- [109] S. M. Crawford, C. B. Lavery, M. Stradiotto, *BippyPhos: A Single Ligand With Unprecedented Scope in the Buchwald-Hartwig Amination of (Hetero) aryl Chlorides*, *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 16760-16771.
- [110] H. J. Song, Y. X. Liu, Y. X. Liu, Q. M. Wang, *Self-Induced Stereoselective in Situ Trifluoromethylation: Preparation of Spiro indoline-3,3'-quinoline via Palladium-Catalyzed Cascade Reaction*, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3240-3243.
- [111] R. Martinez, D. J. Ramon, M. Yus, *Selective N-monoalkylation of aromatic amines with benzylic alcohols by a hydrogen autotransfer process catalyzed by unmodified magnetite*, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2176-2181.
- [112] M. Bala, P. K. Verma, U. Sharma, N. Kumar, B. Singh, *Iron phthalocyanine as an efficient and versatile catalyst for N-alkylation of heterocyclic amines with alcohols: one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles*, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1687-1693.
- [113] Y. Wei, I. Deb, N. Yoshikai, *Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of N-Aryl Imines: Indole Synthesis from Anilines and Ketones (vol 134, pg 9098, 2012)*, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2928-2928.

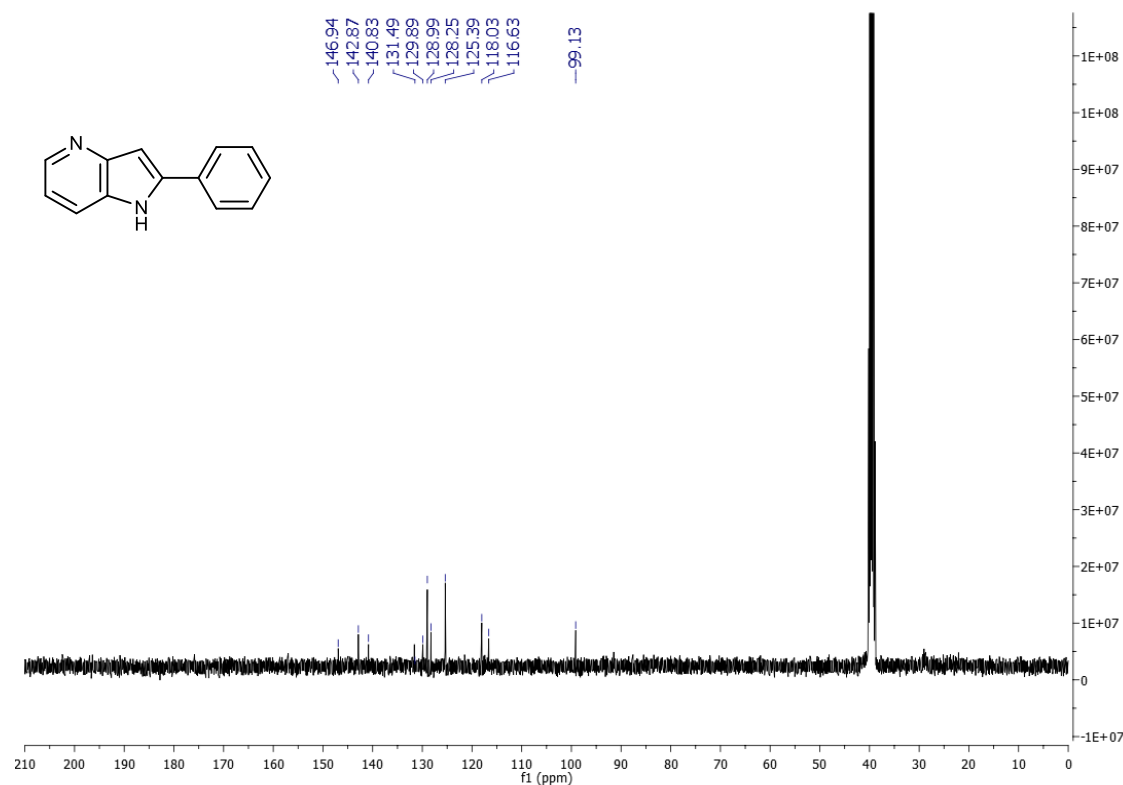
- [114] R. Herbert, D. G. Wibberley, *SYNTHESES AND PROPERTIES OF 1H-PYRROLO 2,3-B PYRIDINES*, *Journal of the Chemical Society C-Organic* **1969**, 1505-+.

Anexos

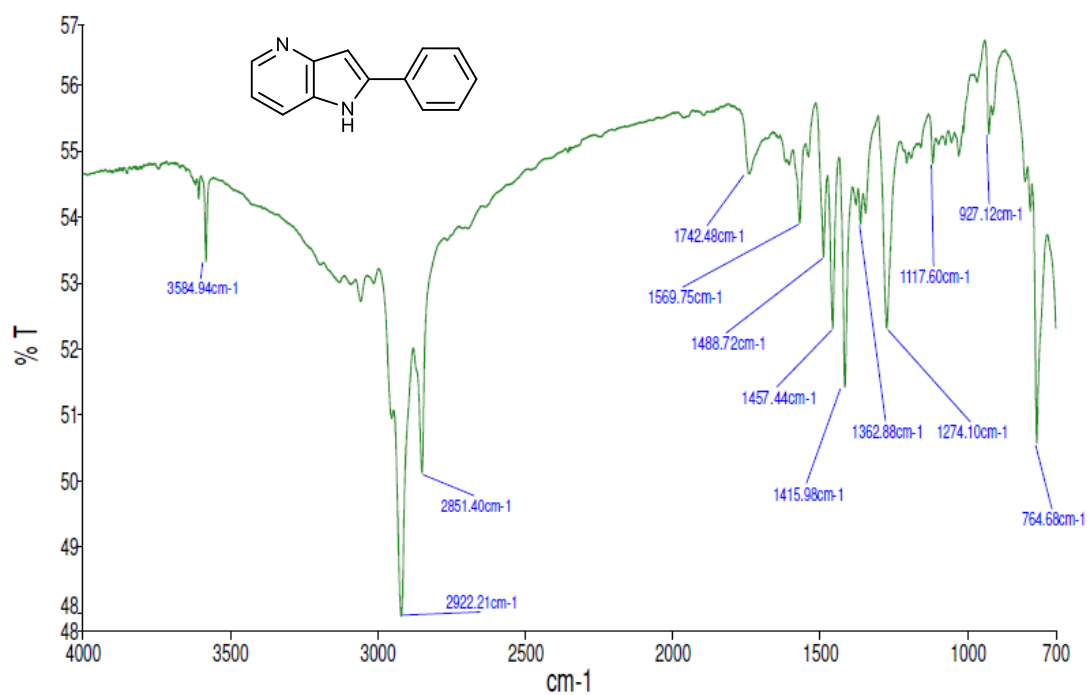
Espectro- 1-	Espectro ^1H RMN de 2-fenil-4-azaindole (3a).....	123
Espectro- 2-	Espectro ^{13}C RMN de 2-fenil-4-azaindole (3a).....	123
Espectro- 3-	Espectro IV de 2-fenil-4-azaindole (3a).....	124
Espectro- 4-	Espectro ^1H RMN de 3-fenil-4-azaindole (3b).....	125
Espectro- 5-	Espectro IV de 3-fenil-4-azaindole (3b).....	125
Espectro- 6-	Espectro ^1H RMN de 2,3-dimetil-4-azaindole (3c).....	126
Espectro- 7-	Espectro ^{13}C RMN de 2,3-dimetil-4-azaindole (3c).....	126
Espectro- 8-	Espectro IV de 2,3-dimetil-4-azaindole (3c).....	127
Espectro- 9-	Espectro ^1H RMN de 2-etil-4-azaindole (3d).....	128
Espectro- 10-	Espectro ^{13}C RMN de 2-etil-4-azaindole (3d).....	128
Espectro- 11-	Espectro IV de 2-etil-4-azaindole (3d).....	129
Espectro- 12-	Espectro ^1H RMN de 2-etil-7-azaindole (3e).....	130
Espectro- 13-	Espectro ^{13}C RMN de 2-etil-7-azaindole (3e).....	130
Espectro- 14-	Espectro IV de 2-etil-7-azaindole (3e).....	131
Espectro- 15-	Espectro ^1H RMN de 1,2-difenil-4-azaindole (5a)	132
Espectro- 16-	Espectro ^1H RMN de 3-amino-2-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4b).....	133
Espectro- 17-	Espectro ^{13}C RMN de 3-amino-2-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4b).....	133
Espectro- 18-	Espectro IV de 3-amino-2-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4b).....	134
Espectro- 19-	Espectro ^1H RMN de 4-amino-3-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4a).....	135
Espectro- 20-	Espectro ^{13}C RMN de 4-amino-3-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4a).....	135
Espectro- 21-	Espectro IV de 4-amino-3-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4a).....	136
Espectro- 22-	Espectro ^{13}C RMN de 3-amino-4-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4c).....	137
Espectro- 23-	Espectro ^1H RMN de 3-amino-4-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4c).....	137
Espectro- 24-	Espectro IV de 3-amino-4-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4c).....	138
Espectro- 25-	Espectro ^{13}C RMN de 2-amino-3-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4d).....	139
Espectro- 26-	Espectro ^1H RMN de 2-amino-3-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4d).....	139
Espectro- 27-	Espectro IV de 2-amino-3-bromo- <i>N</i> -fenilpiridina (4d).....	140
Espectro- 28-	Espectro IV de 4-amino-3-bromo- <i>N</i> -benzilpiridina (6a).....	141
Espectro- 29-	Espectro ^1H RMN de 4-amino-3-bromo- <i>N</i> -benzilpiridina (6a).....	141
Espectro- 30-	Espectro ^1H RMN de 3-amino-2-bromo- <i>N</i> -benzilpiridina (6b).....	142
Espectro- 31-	Espectro IV de 3-amino-2-bromo- <i>N</i> -benzilpiridina (6b).....	142
Espectro- 32-	Espectro IV de 1-benzil-2-fenil-4-azaindole (7c).....	143
Espectro- 33-	Espectro ^1H RMN de 1-benzil-2-fenil-4-azaindole (7c).....	143
Espectro- 34-	Espectro ^{13}C RMN 2-(2-(4-metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indole-6-il) de benzilo (10d)..	144
Espectro- 35-	Espectro ^1H RMN 2-(2-(4-metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indole-6-il) de benzilo (10d)...	144
Espectro- 36-	Espectro ^1H RMN 2-(2-fenil)-1 <i>H</i> -indole-6-il) de benzilo (10c).....	145
Espectro- 37-	Espectro ^{13}C RMN 2-(2-fenil)-1 <i>H</i> -indole-6-il) de benzilo (10c).....	145
Espectro- 38-	Espectro IV 2-(2-fenil)-1 <i>H</i> -indole-6-il) de benzilo (10c).....	146
Espectro- 39-	Espectro ^1H RMN 2-(3-aminofenil) de benzilo (8b).....	147
Espectro- 40-	Espectro IV 2-(3-aminofenil) de benzilo (8b).....	147



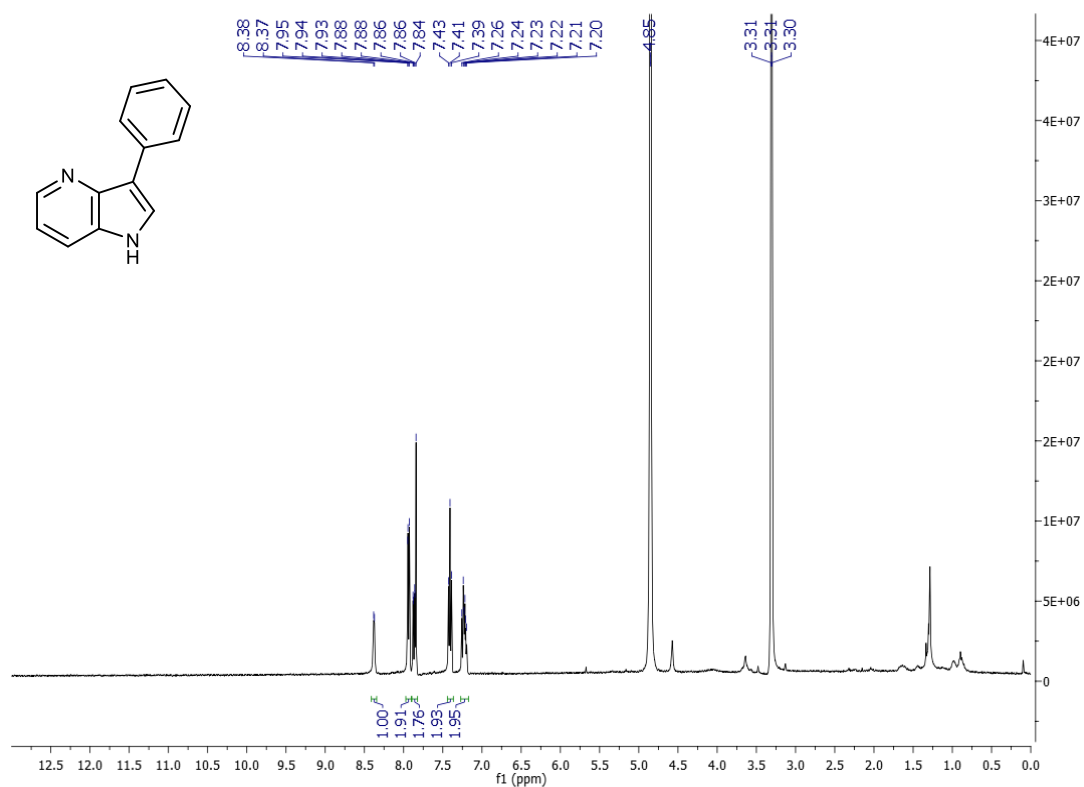
Espectro- 1- Espectro ¹H RMN de 2-fenil-4-azaindole (3a)



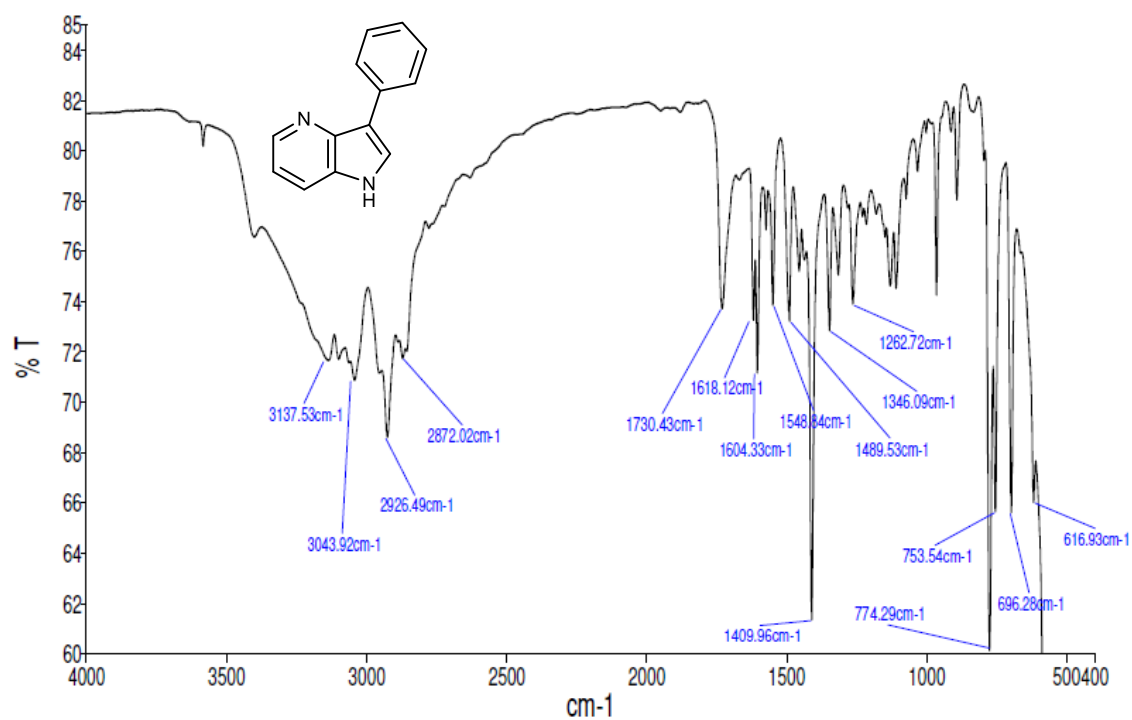
Espectro- 2- Espectro ¹³C RMN de 2-fenil-4-azaindole (3a)



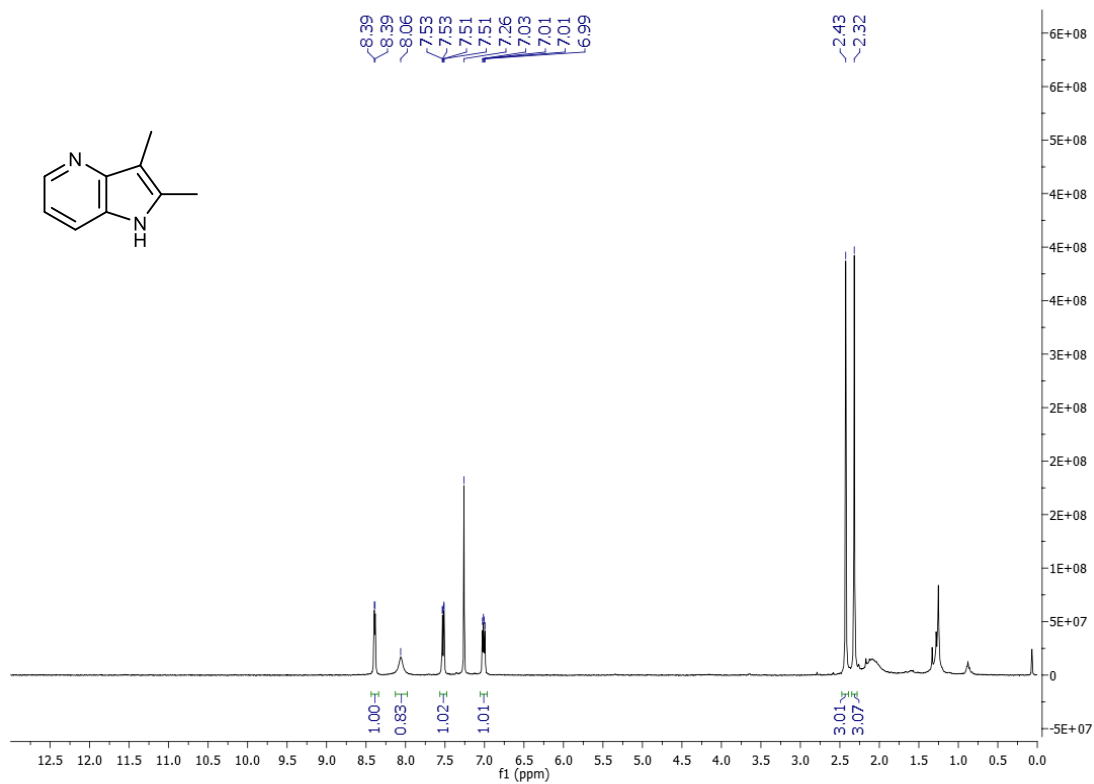
Espectro- 3- Espectro IV de 2-fenil-4-azaindole (**3a**)



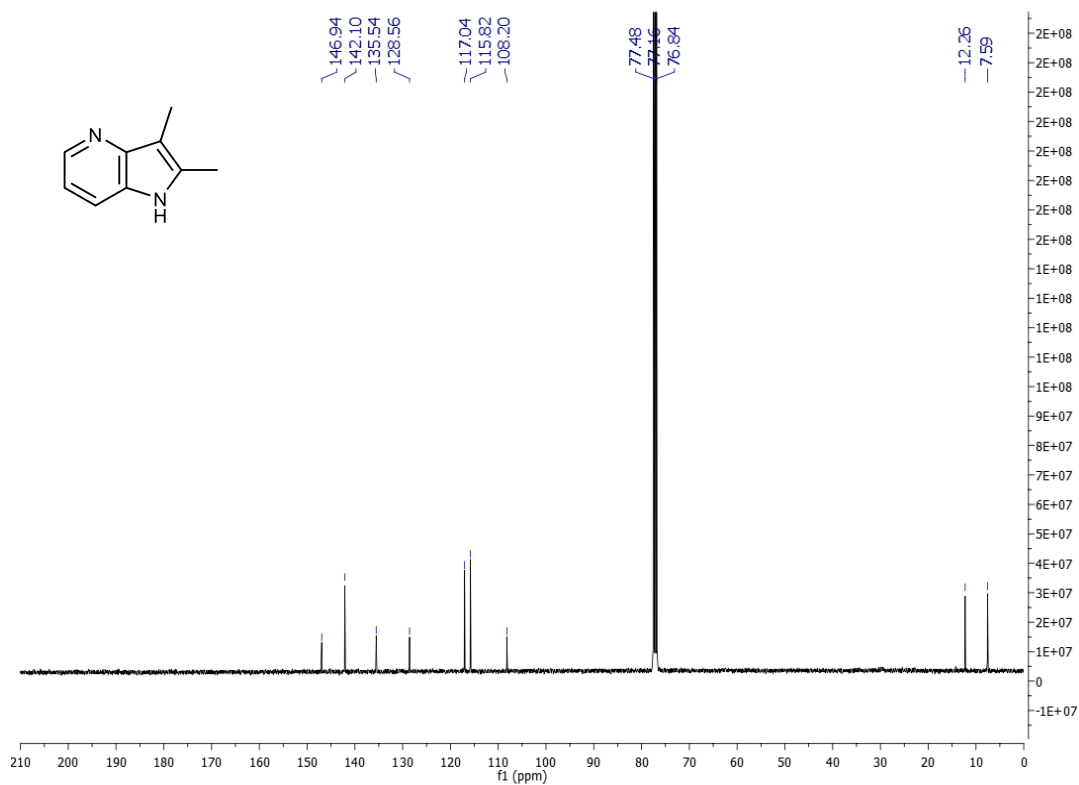
Espectro- 4- Espectro ¹H RMN de 3-fenil-4-azaindole (**3b**)



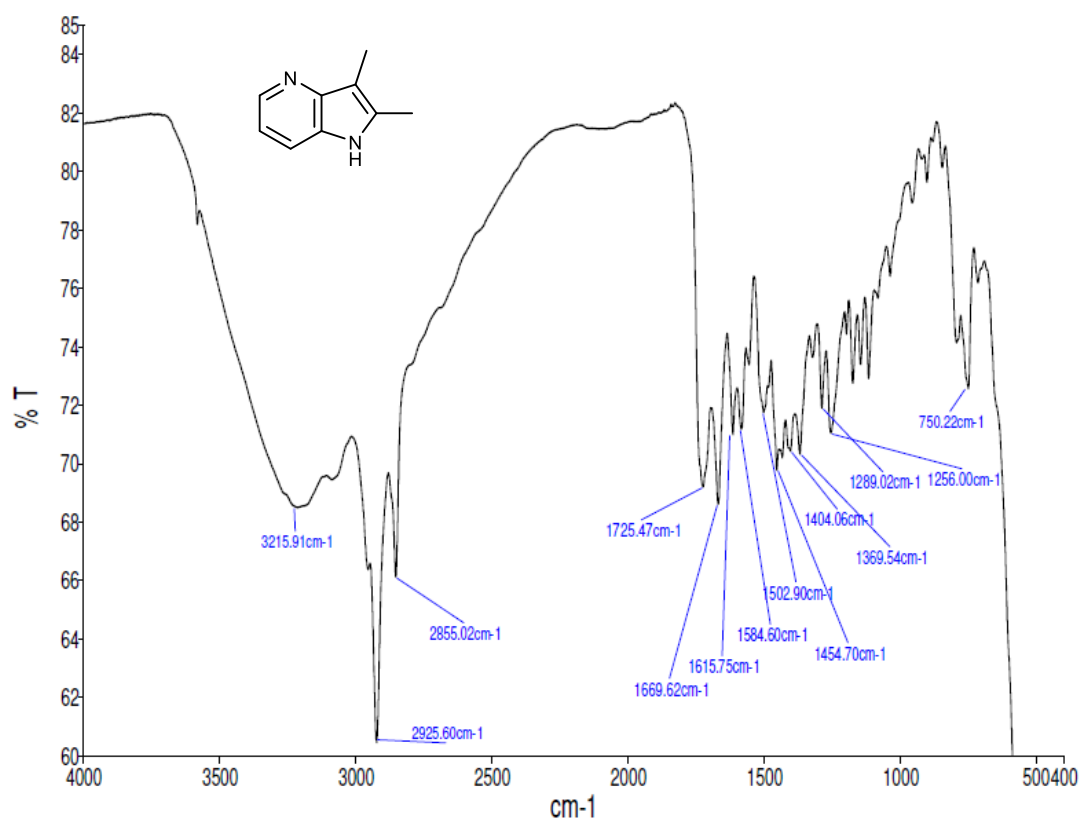
Espectro- 5- Espectro IV de 3-fenil-4-azaindole (**3b**)



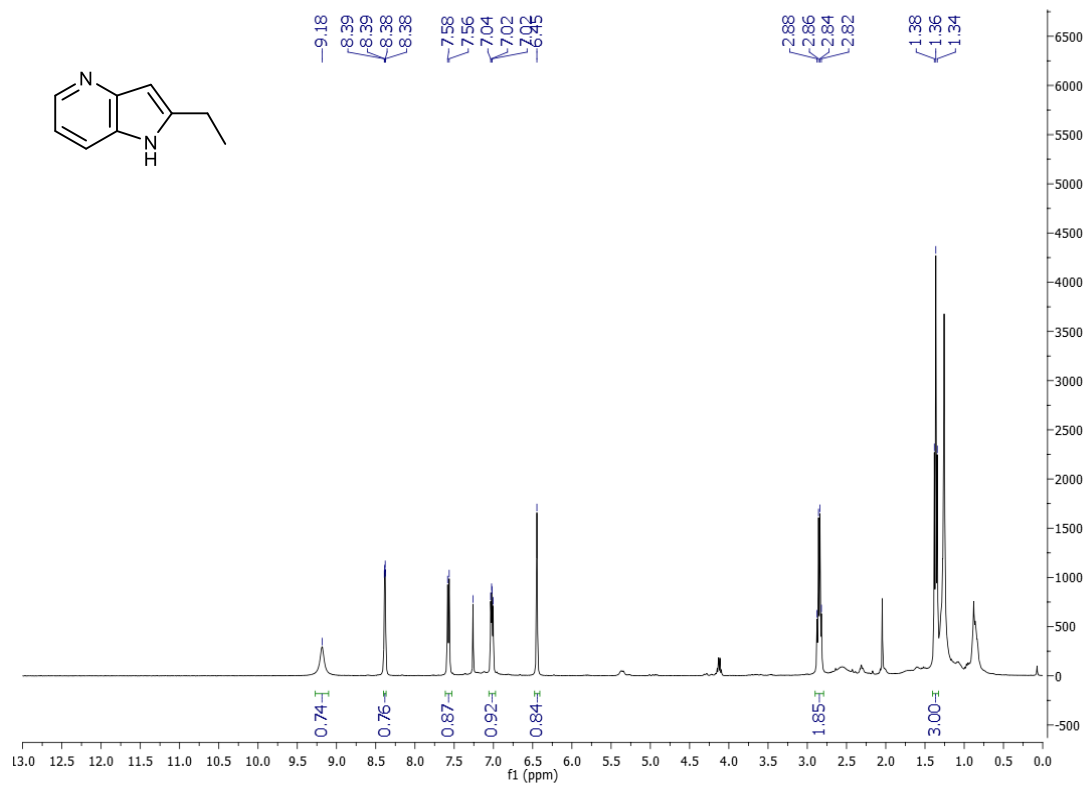
Espectro- 6- Espectro ¹H RMN de 2,3-dimetil-4-azaindole (**3c**)



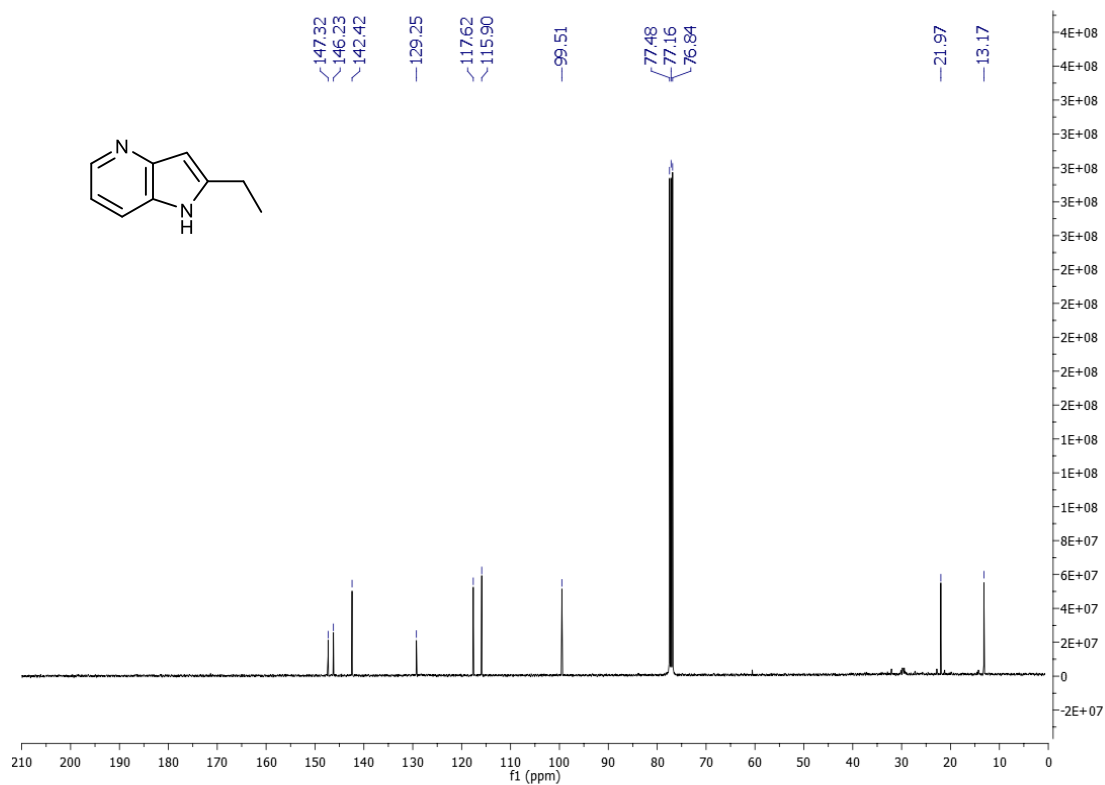
Espectro- 7- Espectro ¹³C RMN de 2,3-dimetil-4-azaindole (**3c**)



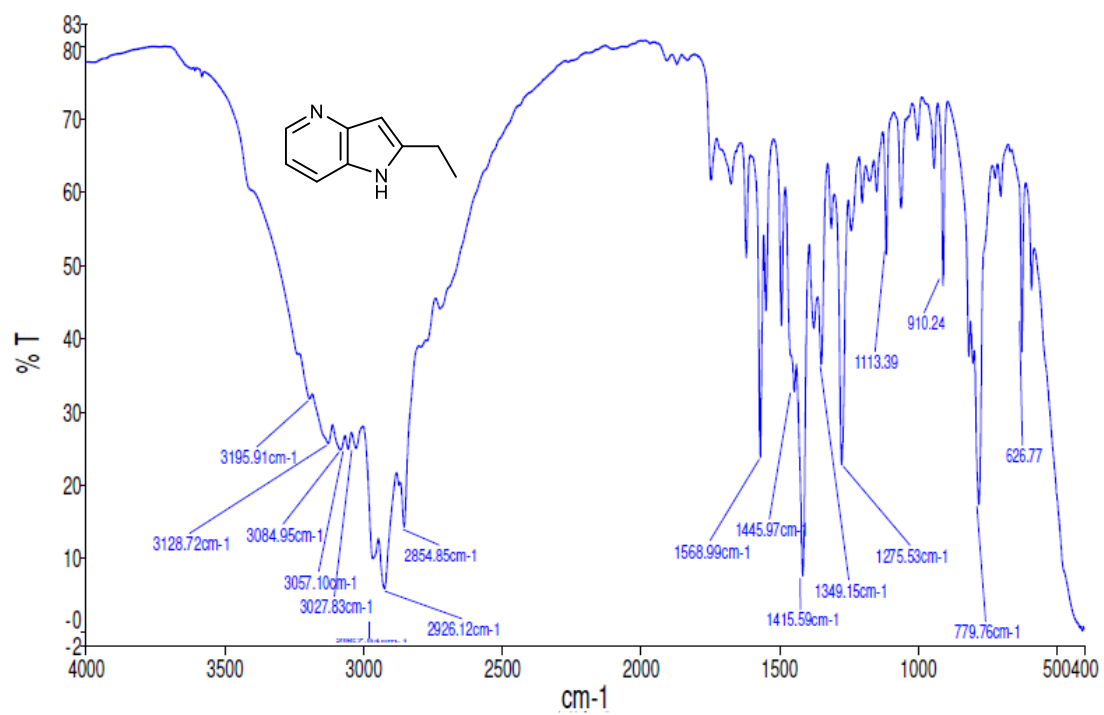
Espectro- 8- Espectro IV de 2,3-dimetil-4-azaindole (**3c**)



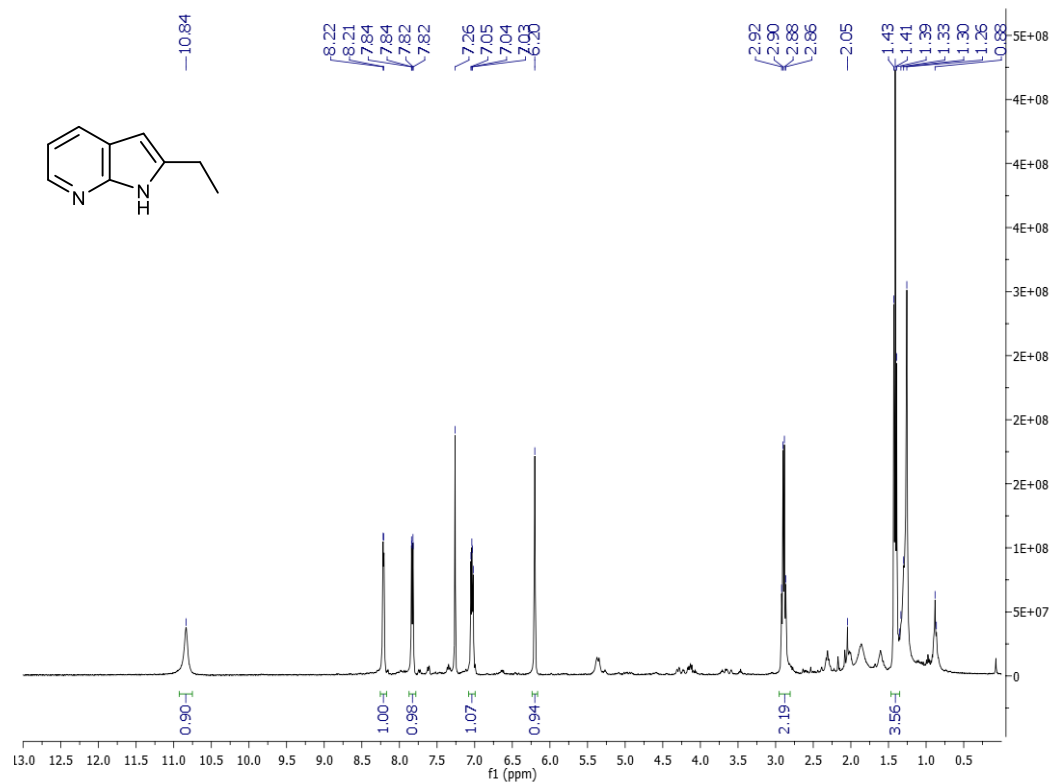
Espectro- 9- Espectro ¹H RMN de 2-etil-4-azaindole (3d)



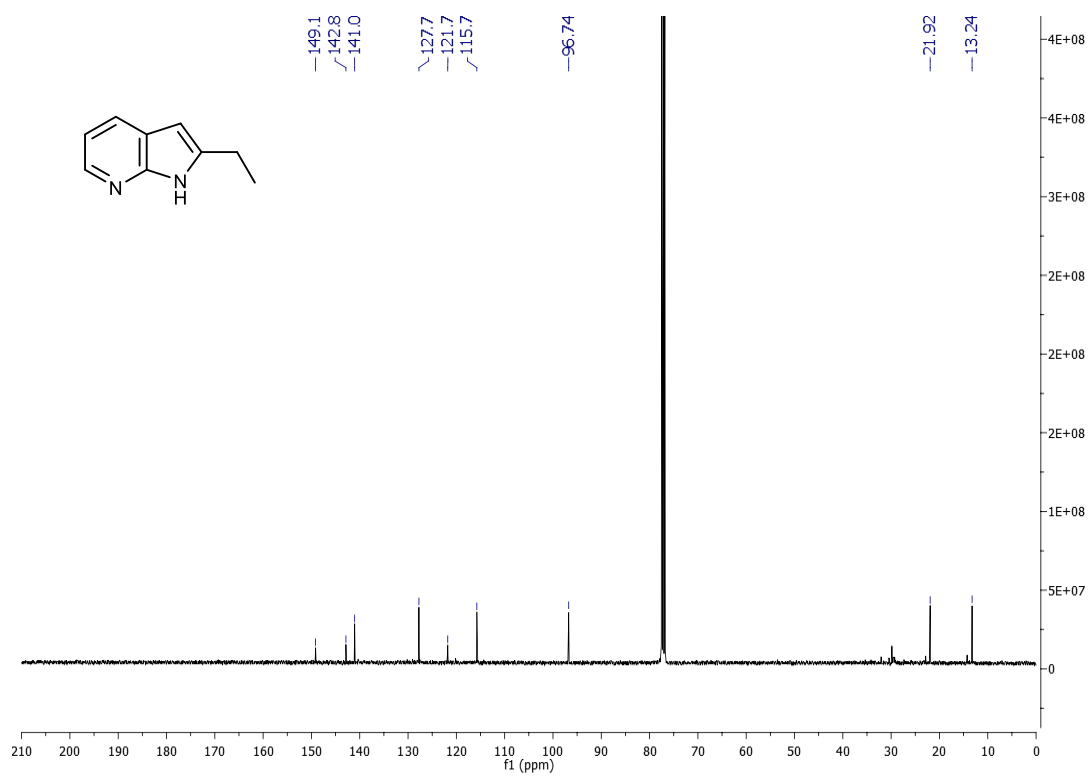
Espectro- 10- Espectro ¹³C RMN de 2-etil-4-azaindole (3d)



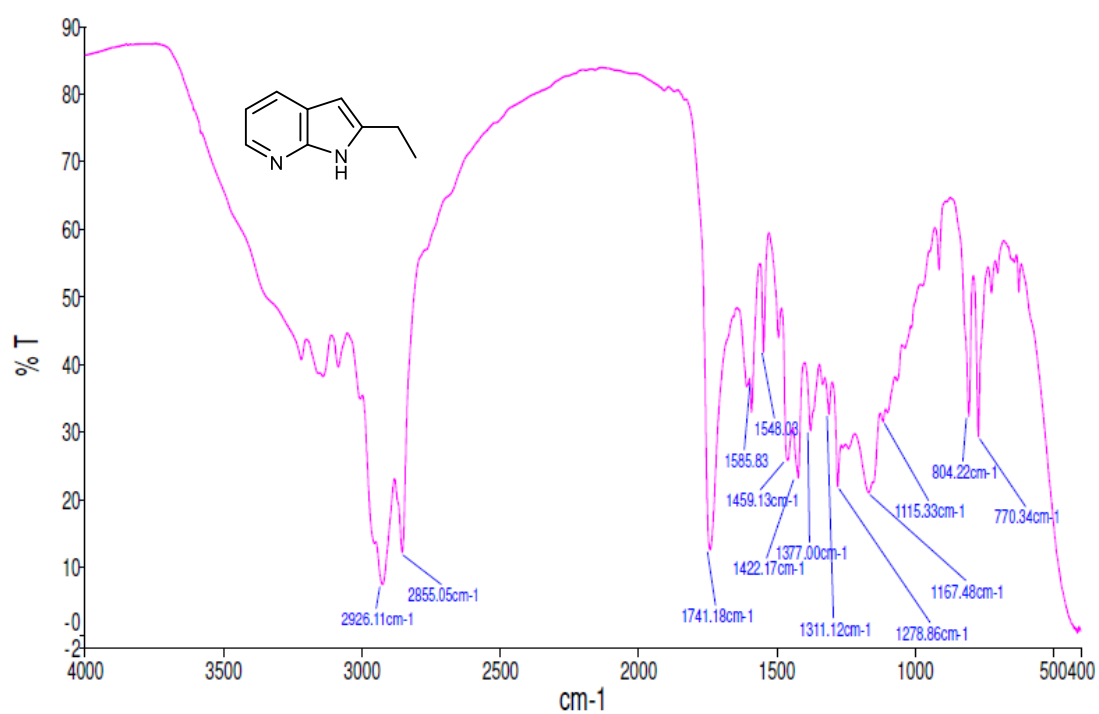
Espectro- 11-Espectro IV de 2-etil-4-azaindole (3d)



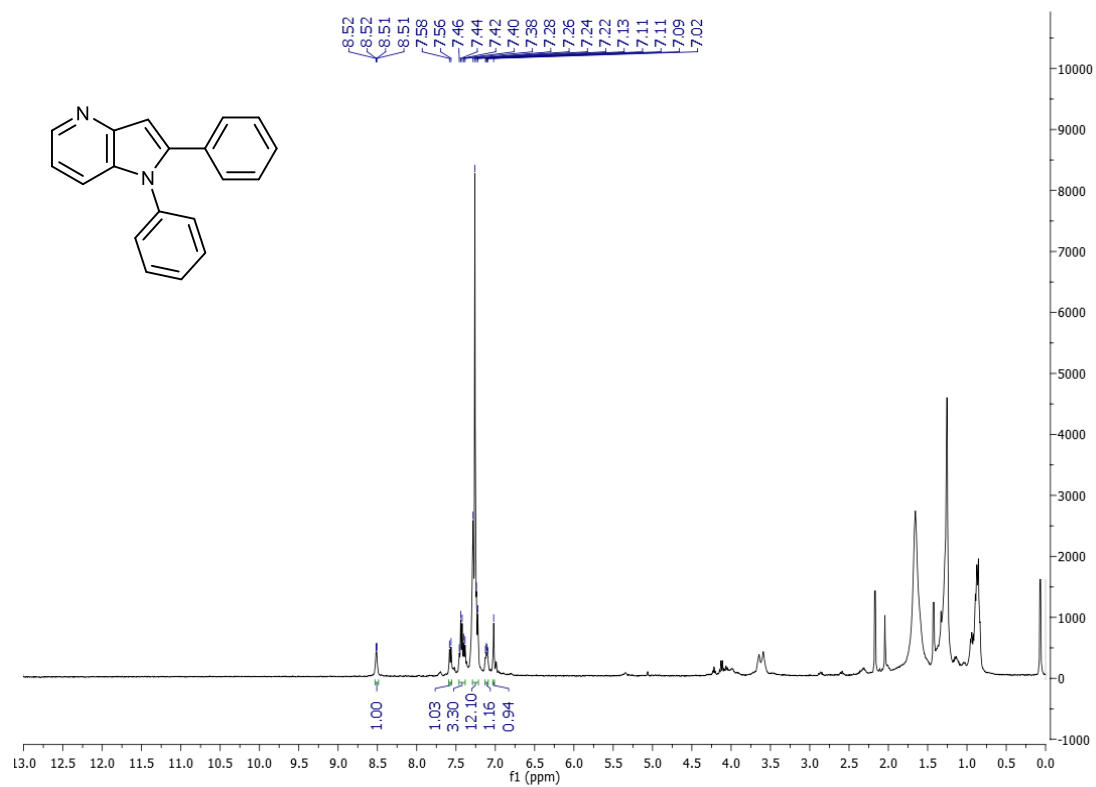
Espectro- 12- Espectro ¹H RMN de 2-etil-7-azaindole (3e)



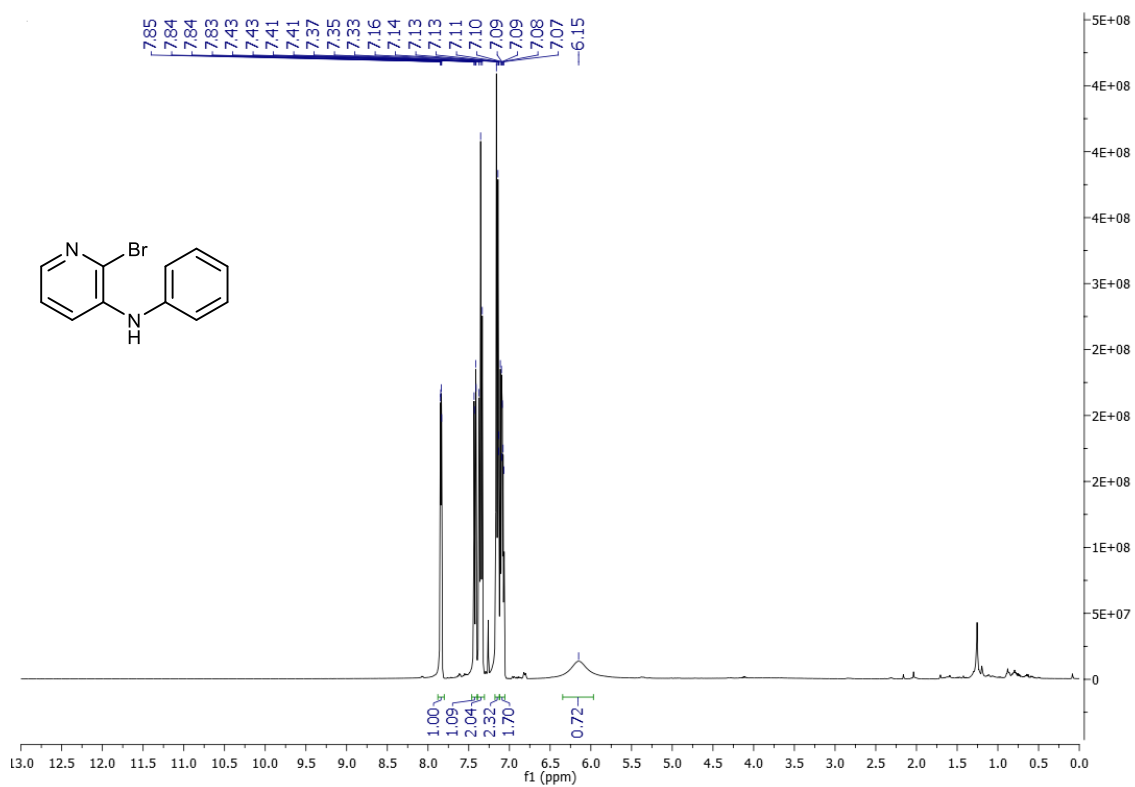
Espectro- 13- Espectro ¹³C RMN de 2-etil-7-azaindole (3e)



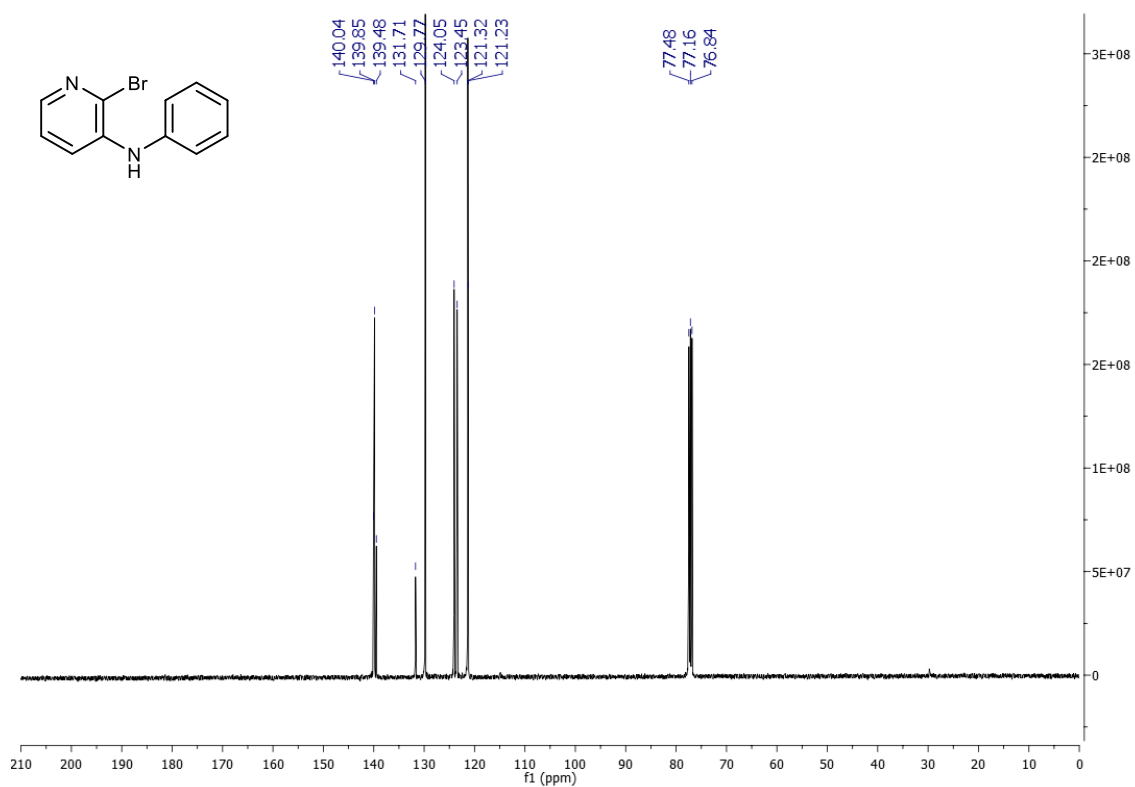
Espectro- 14- Espectro IV de 2-etil-7-azaindole (**3e**)



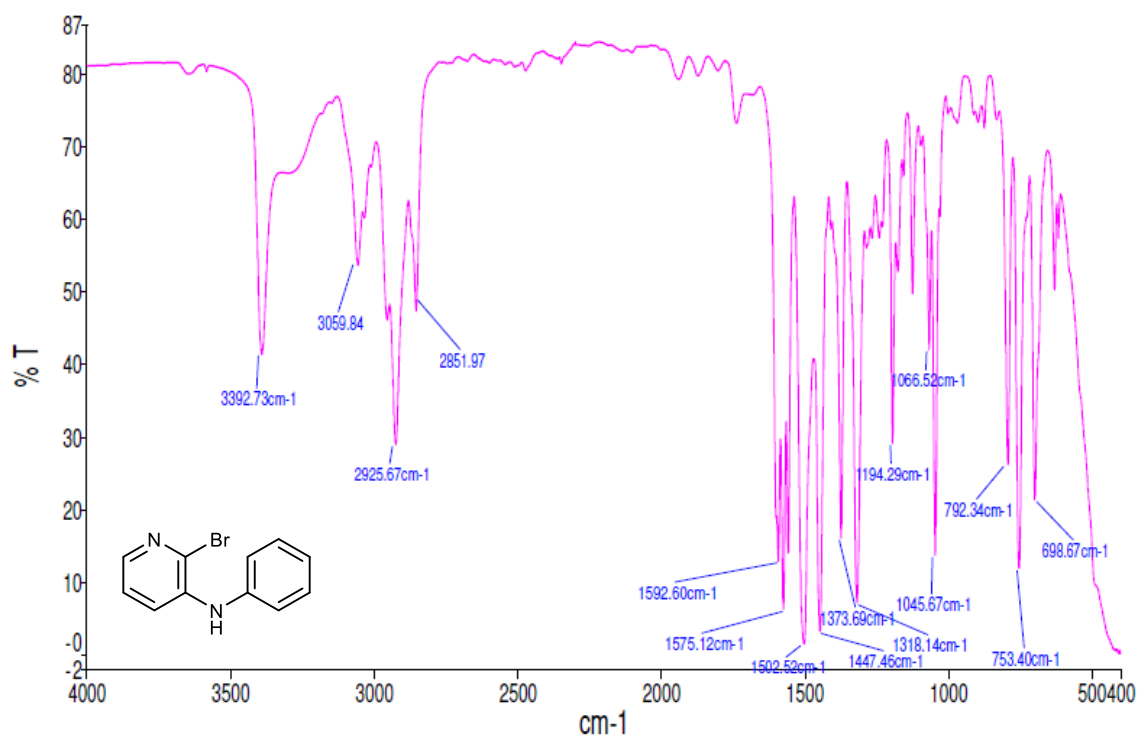
Espectro- 15- Espectro ¹H RMN de 1,2-difenil-4-azaindole (**5a**)



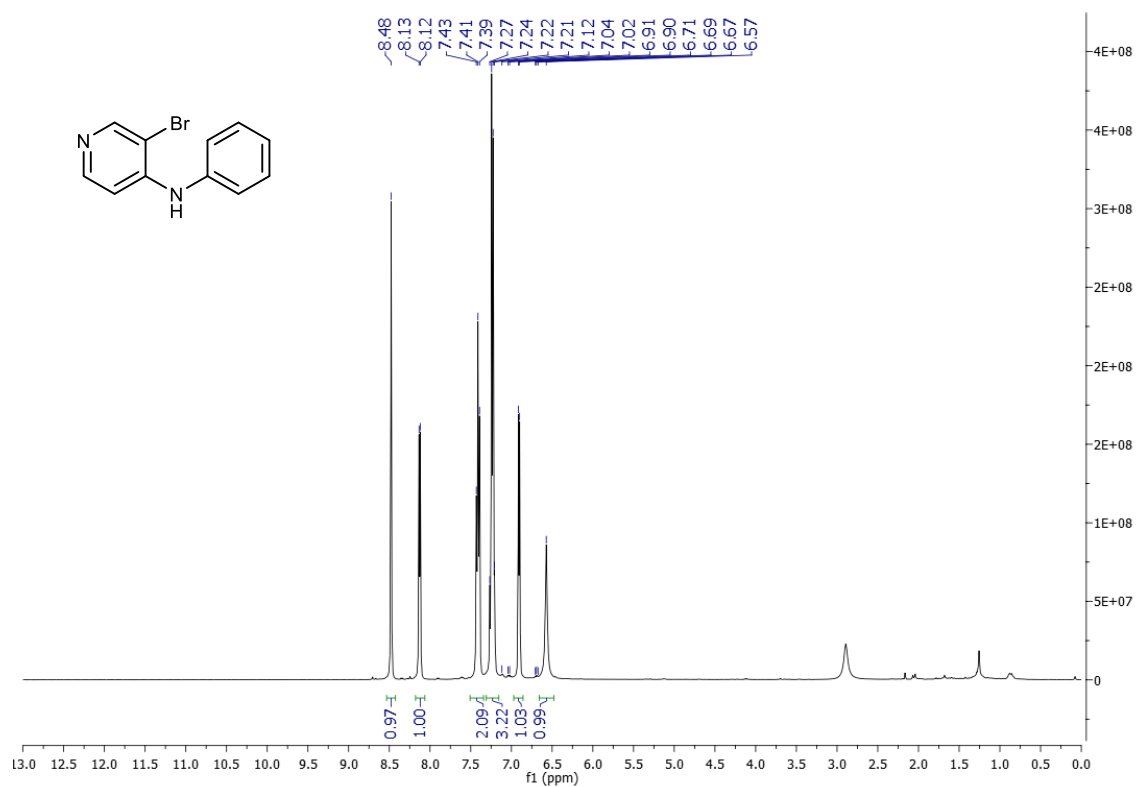
Espectro- 16- Espectro ¹H RMN de 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina (**4b**)



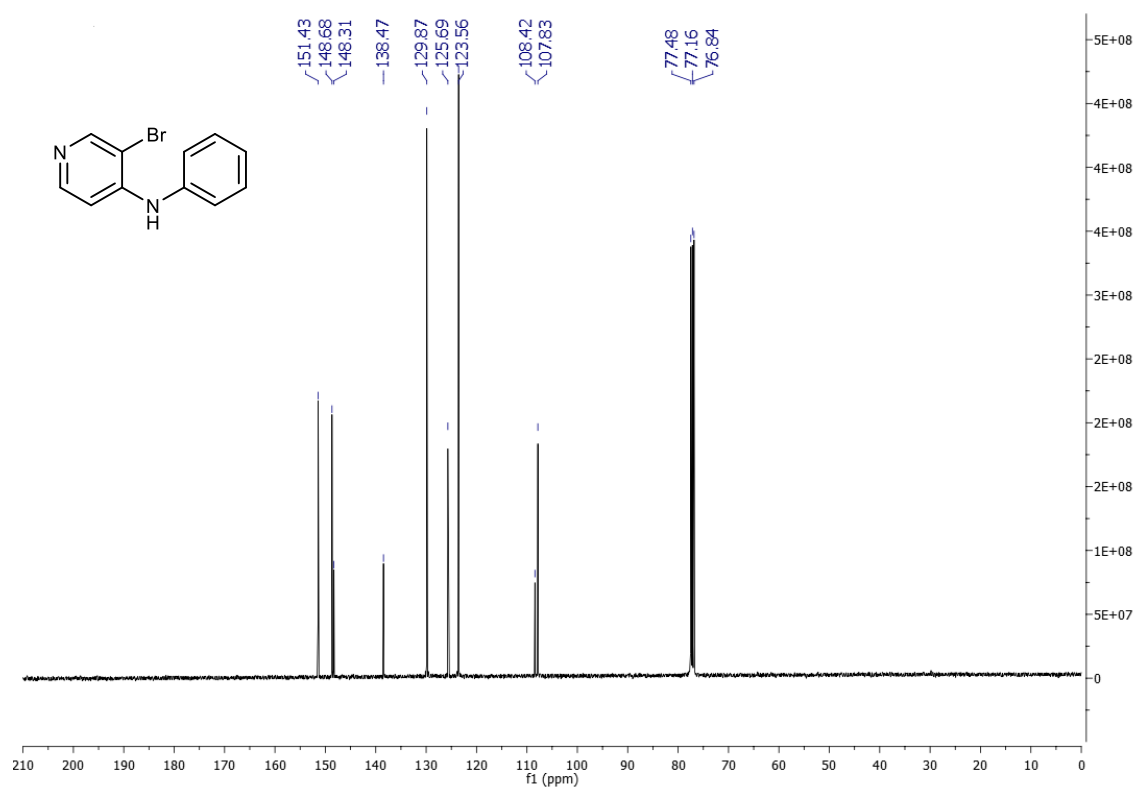
Espectro- 17- Espectro ¹³C RMN de 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina (**4b**)



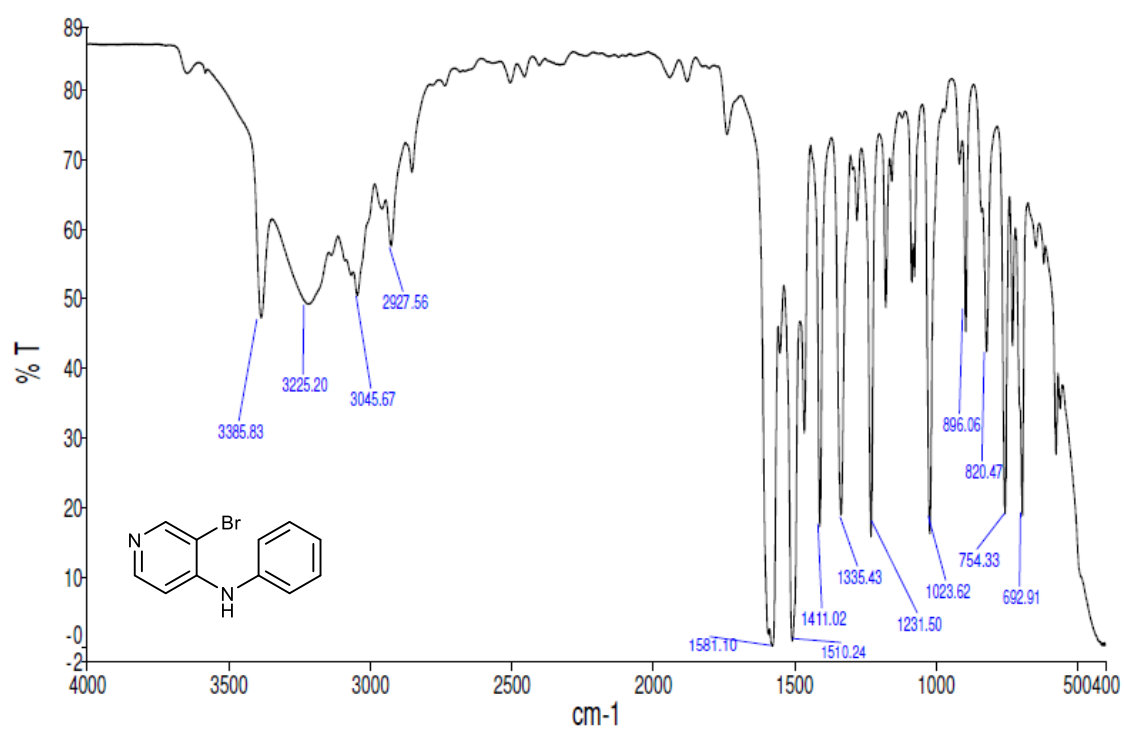
Espectro- 18- Espectro IV de 3-amino-2-bromo-*N*-fenilpiridina (**4b**)



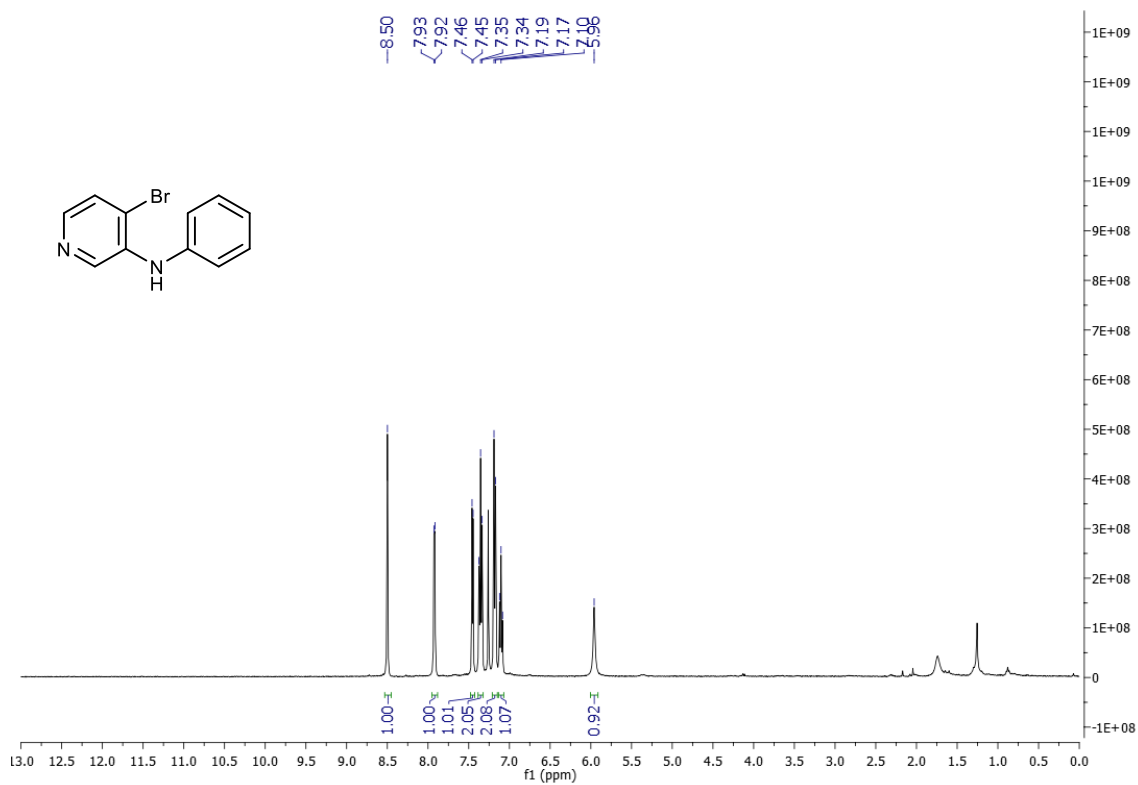
Espectro- 19- Espectro ¹H RMN de 4-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina (**4a**)



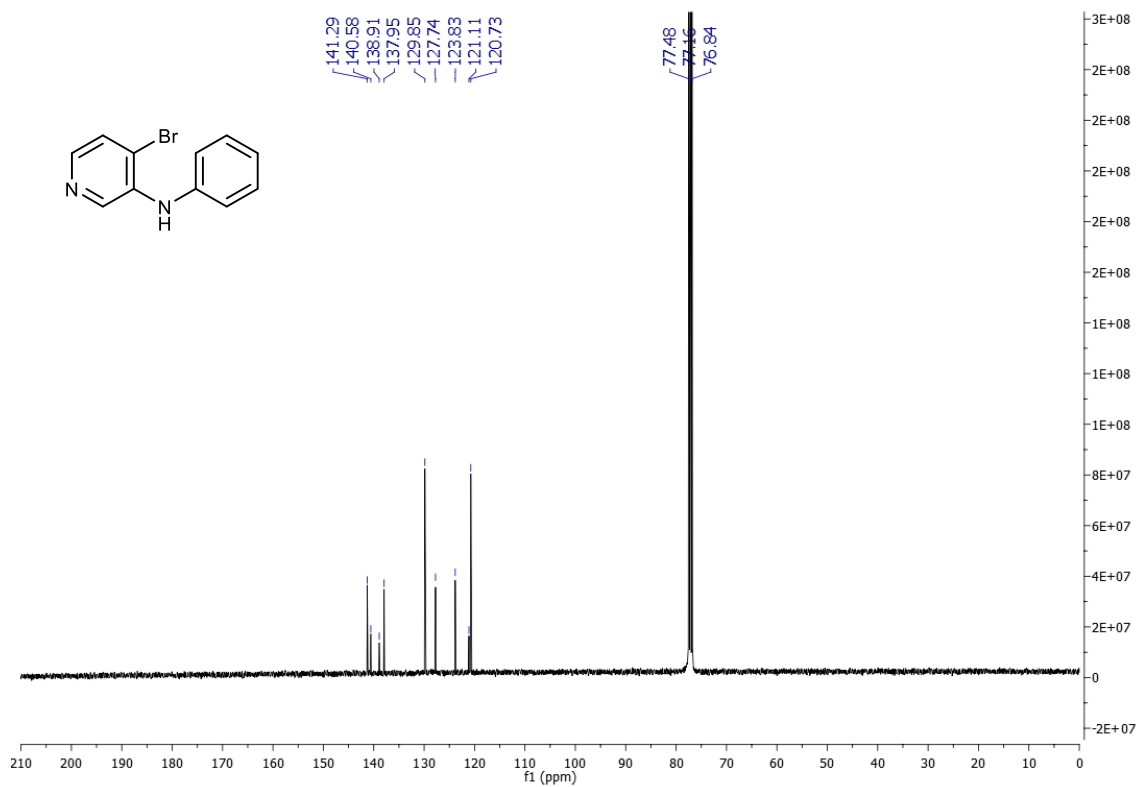
Espectro- 20- Espectro ¹³C RMN de 4-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina (**4a**)



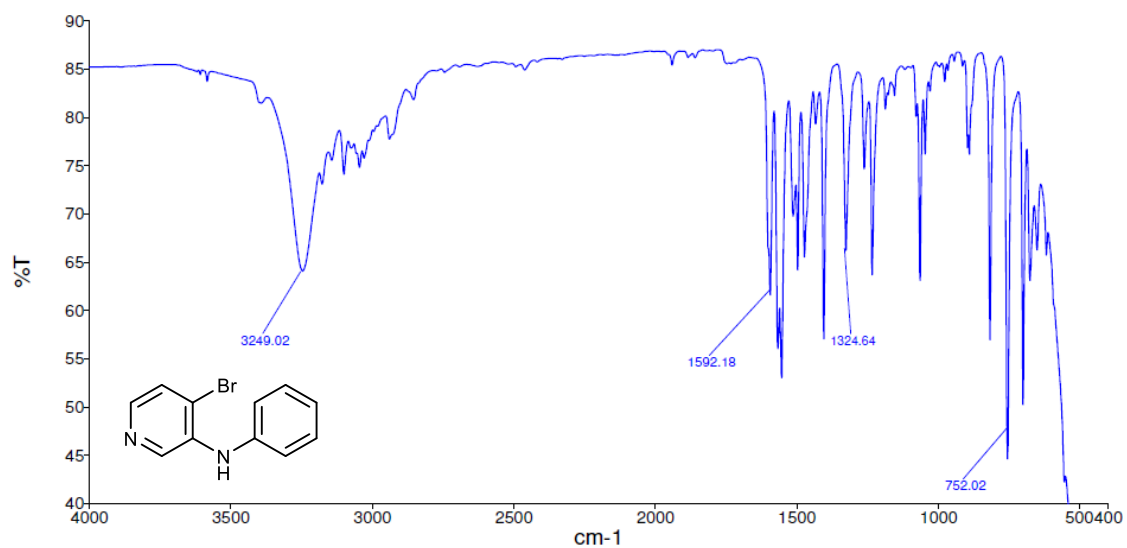
Espectro- 21- Espectro IV de 4-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina (**4a**)



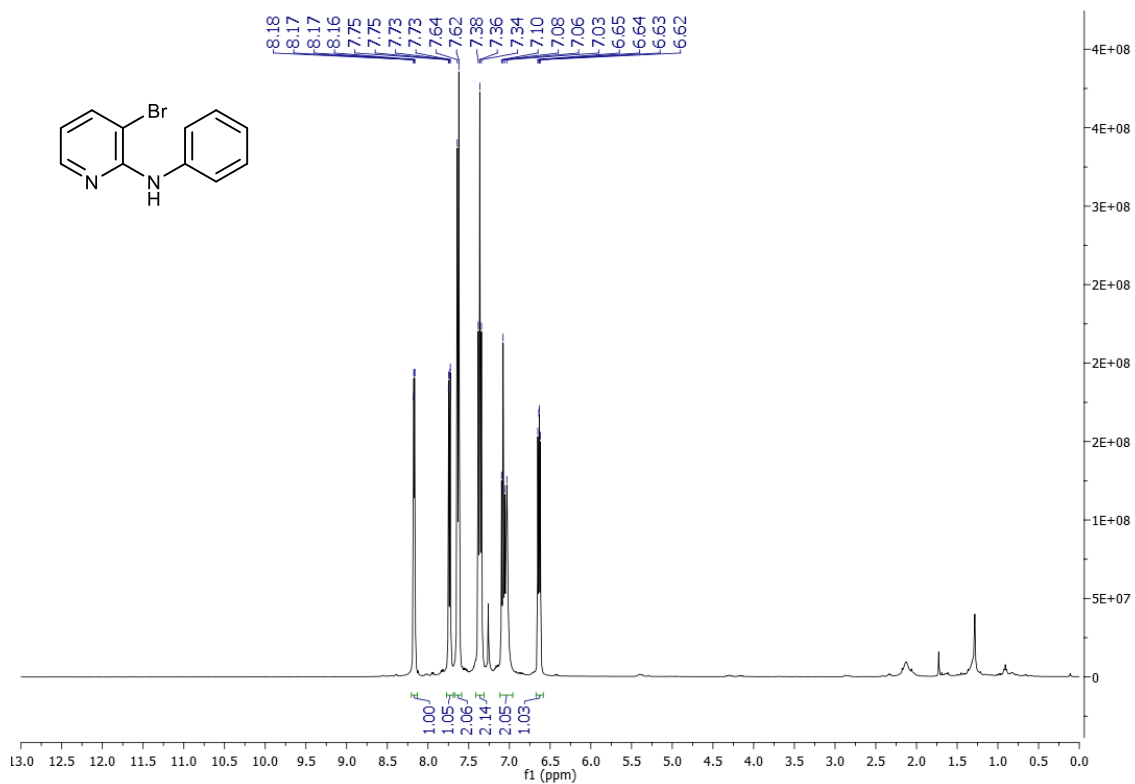
Espectro- 23- Espectro ¹H RMN de 3-amino-4-bromo-*N*-fenilpiridina (**4c**)



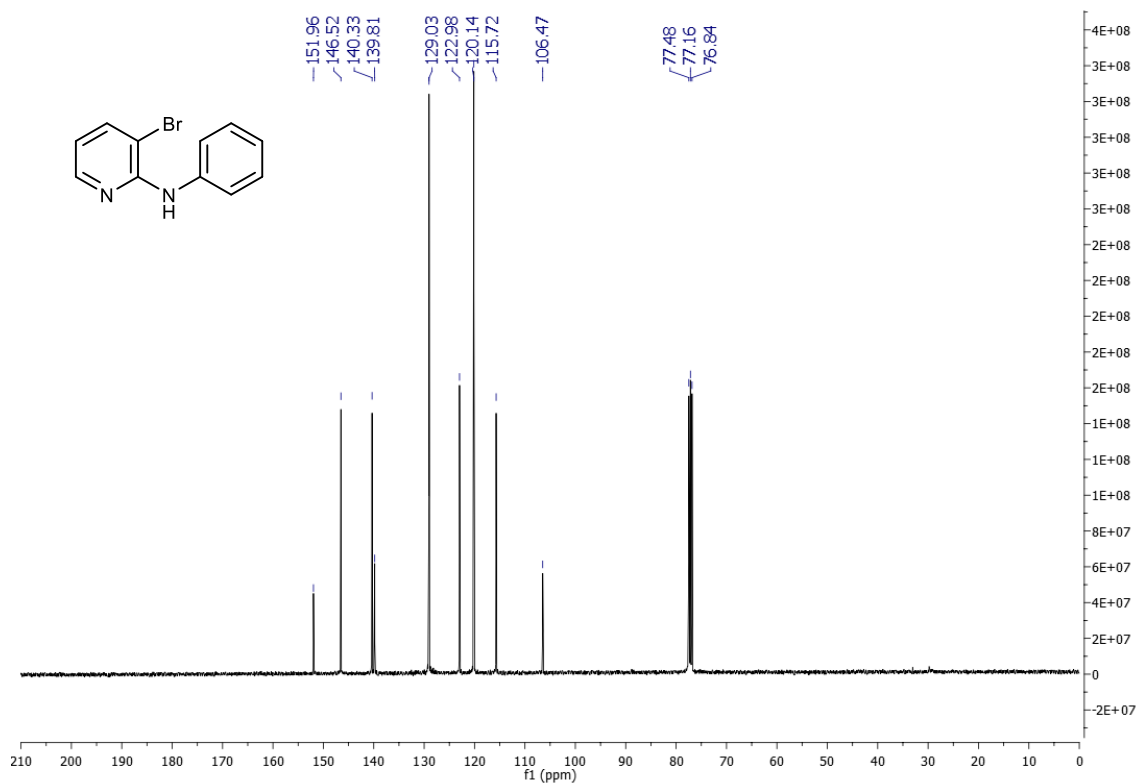
Espectro- 22- Espectro ¹³C RMN de 3-amino-4-bromo-*N*-fenilpiridina (**4c**)



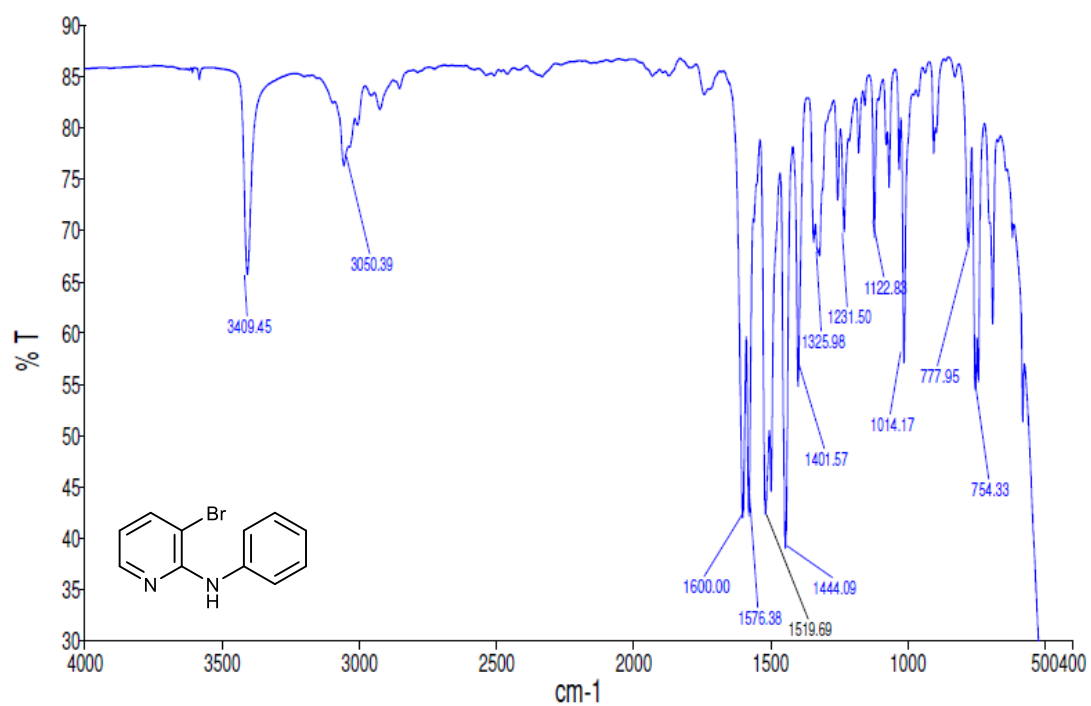
Espectro- 24- Espectro IV de 3-amino-4-bromo-*N*-fenilpiridina (**4c**)



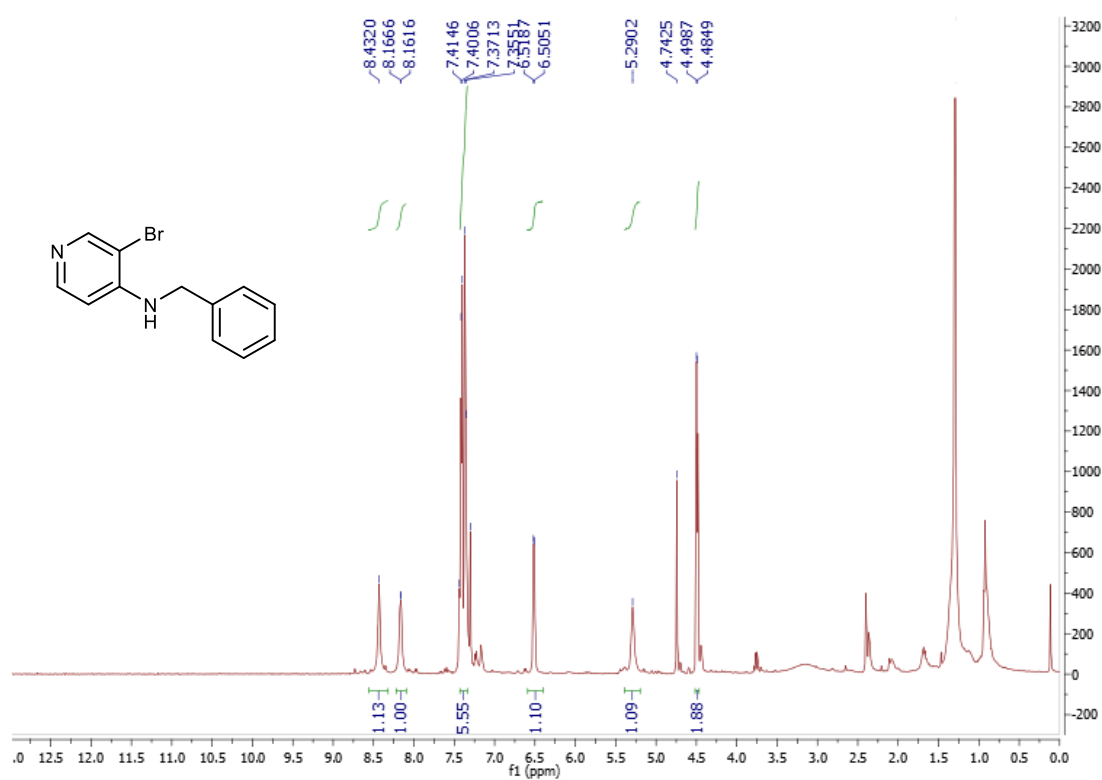
Espectro- 26- Espectro ¹H RMN de 2-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina (**4d**)



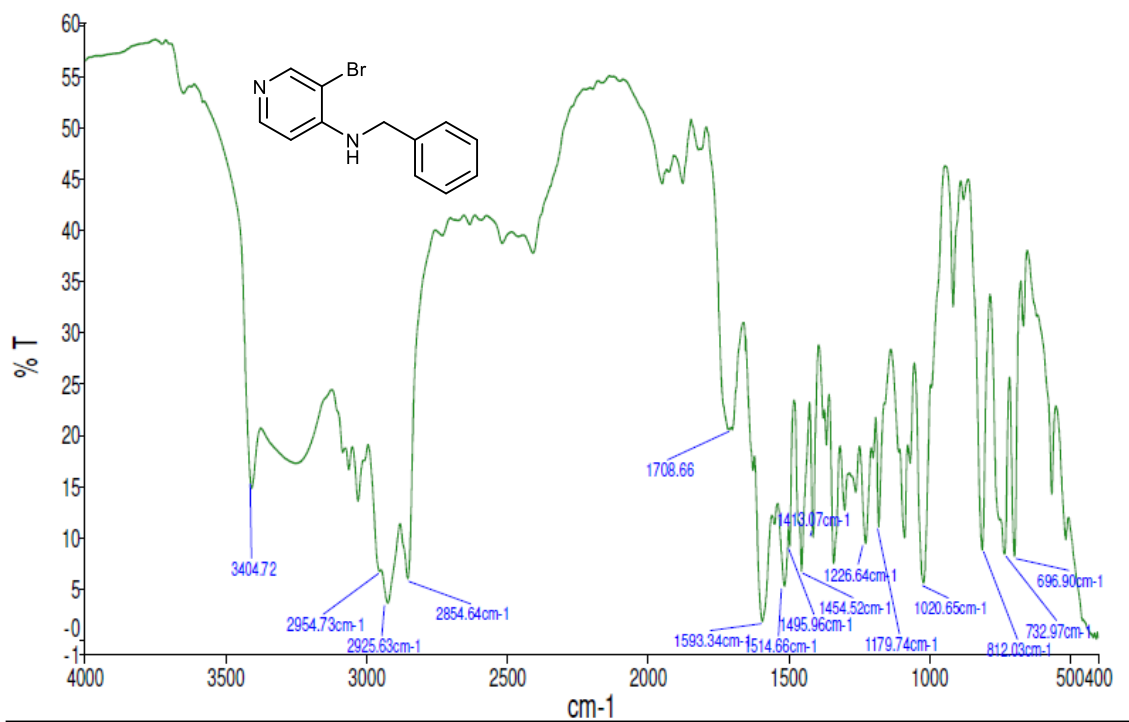
Espectro- 25- Espectro ¹³C RMN de 2-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina (**4d**)



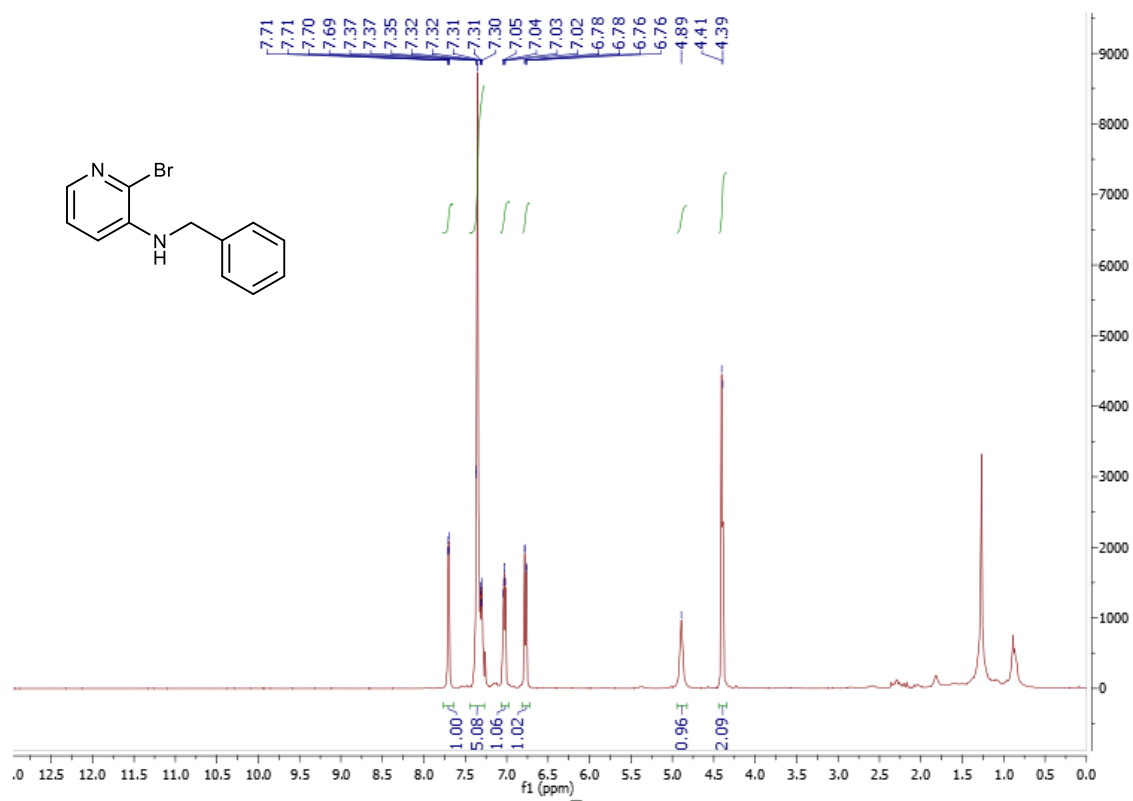
Espectro- 27- Espectro IV de 2-amino-3-bromo-*N*-fenilpiridina (**4d**)



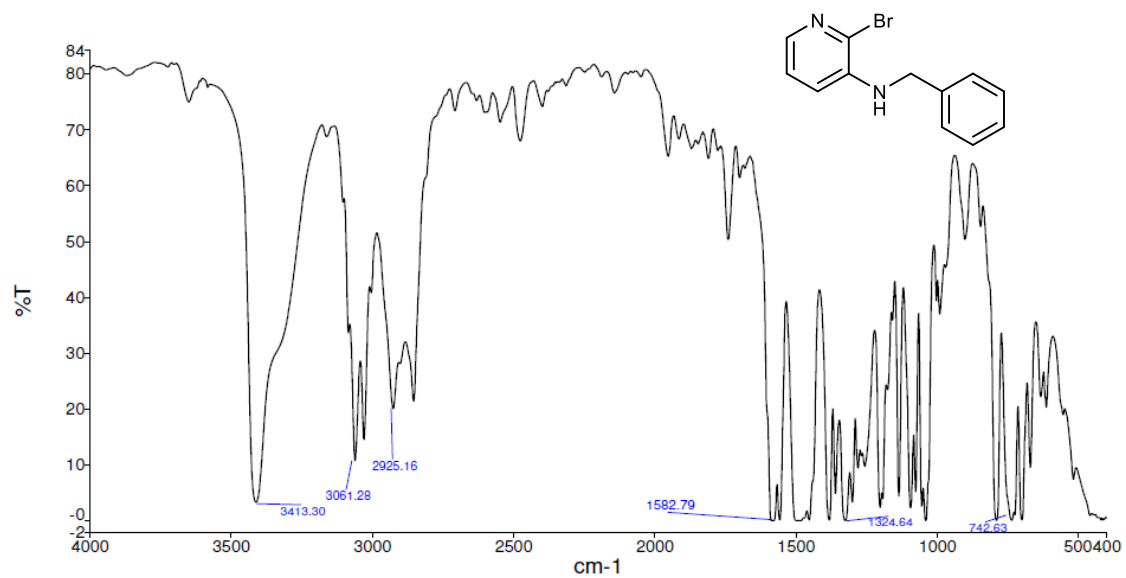
Espectro- 29- Espectro ¹H RMN de 4-amino-3-bromo-N-benzilpiridina (6a)



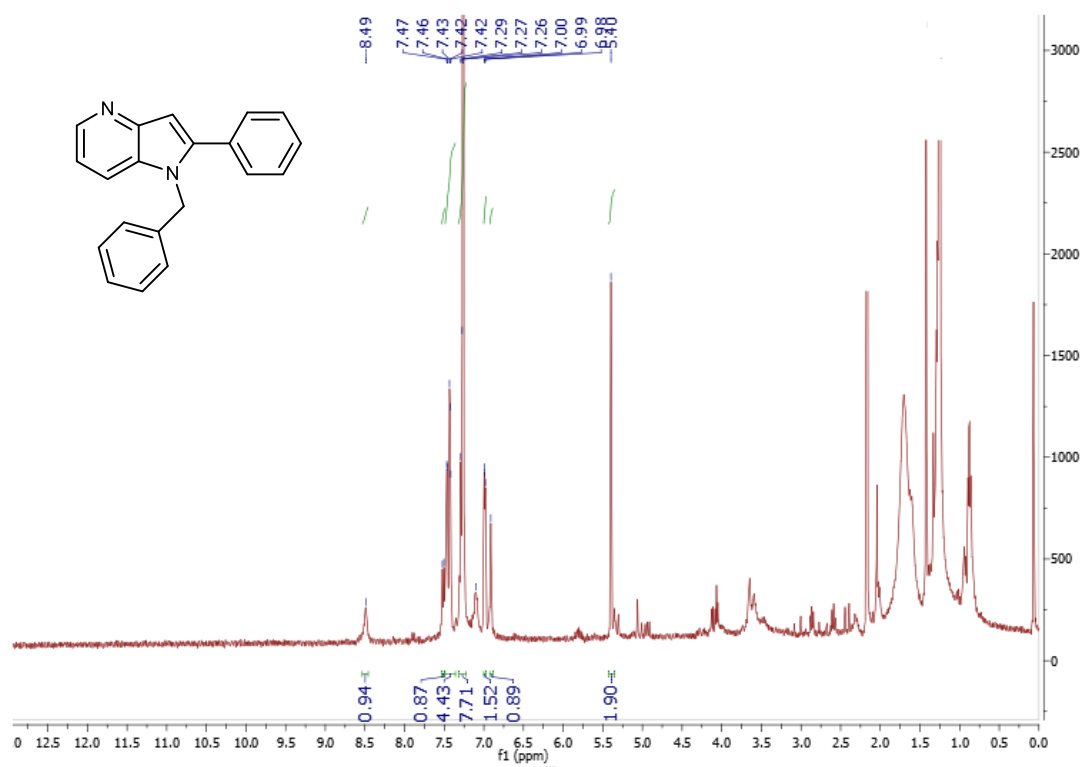
Espectro- 28- Espectro IV de 4-amino-3-bromo-N-benzilpiridina (6a)



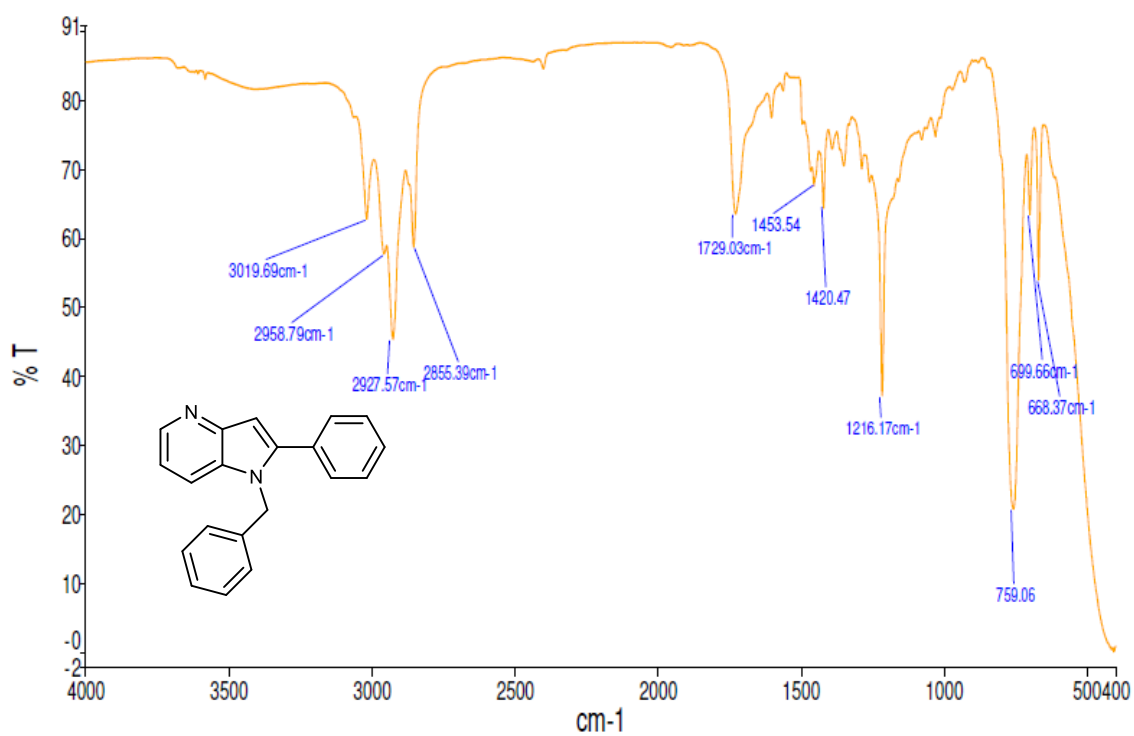
Espectro- 30-Espectro ¹H RMN de 3-amino-2-bromo-*N*-benzilpiridina (**6b**)



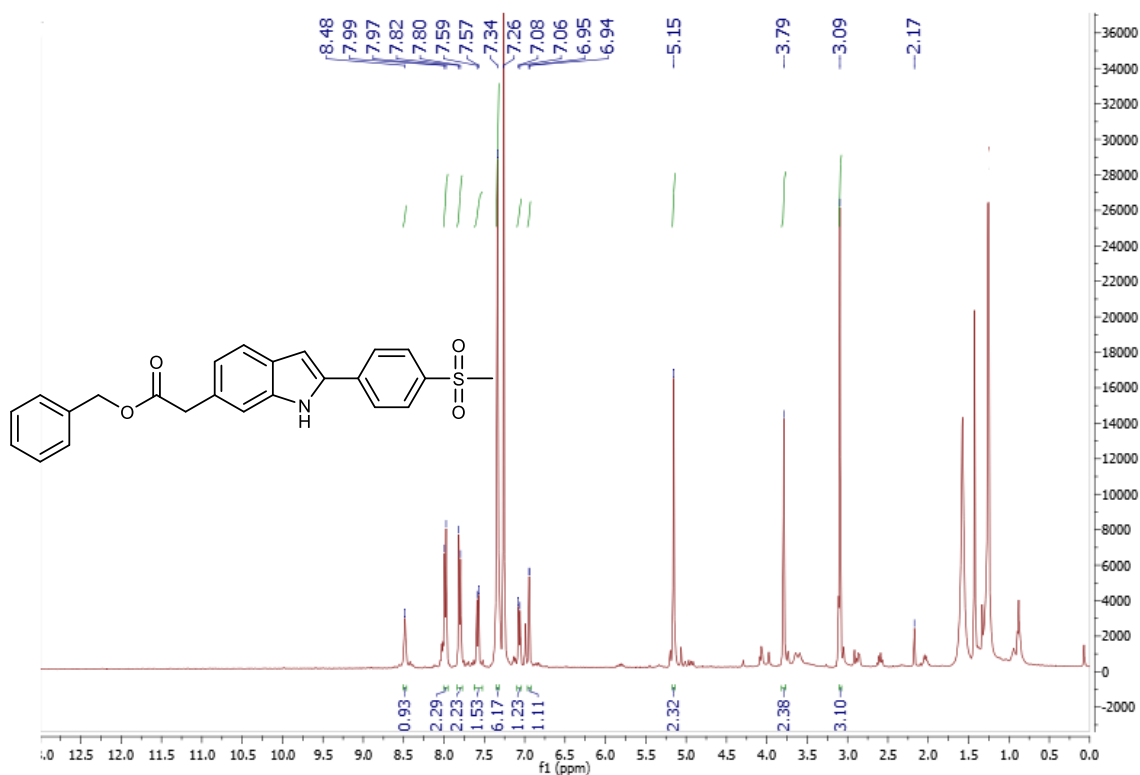
Espectro- 31- Espectro IV de 3-amino-2-bromo-*N*-benzilpiridina (**6b**)



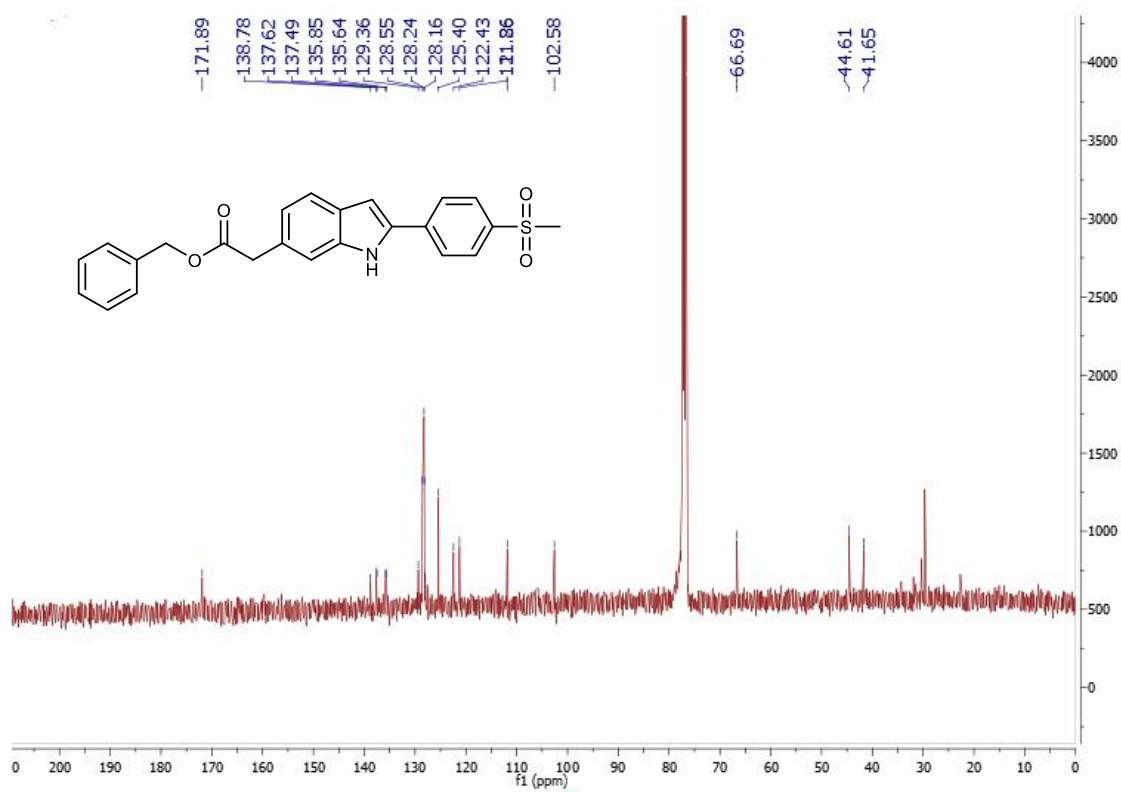
Espectro- 33- Espectro ^1H RMN de 1-benzil-2-fenil-4-azaindole (7c)



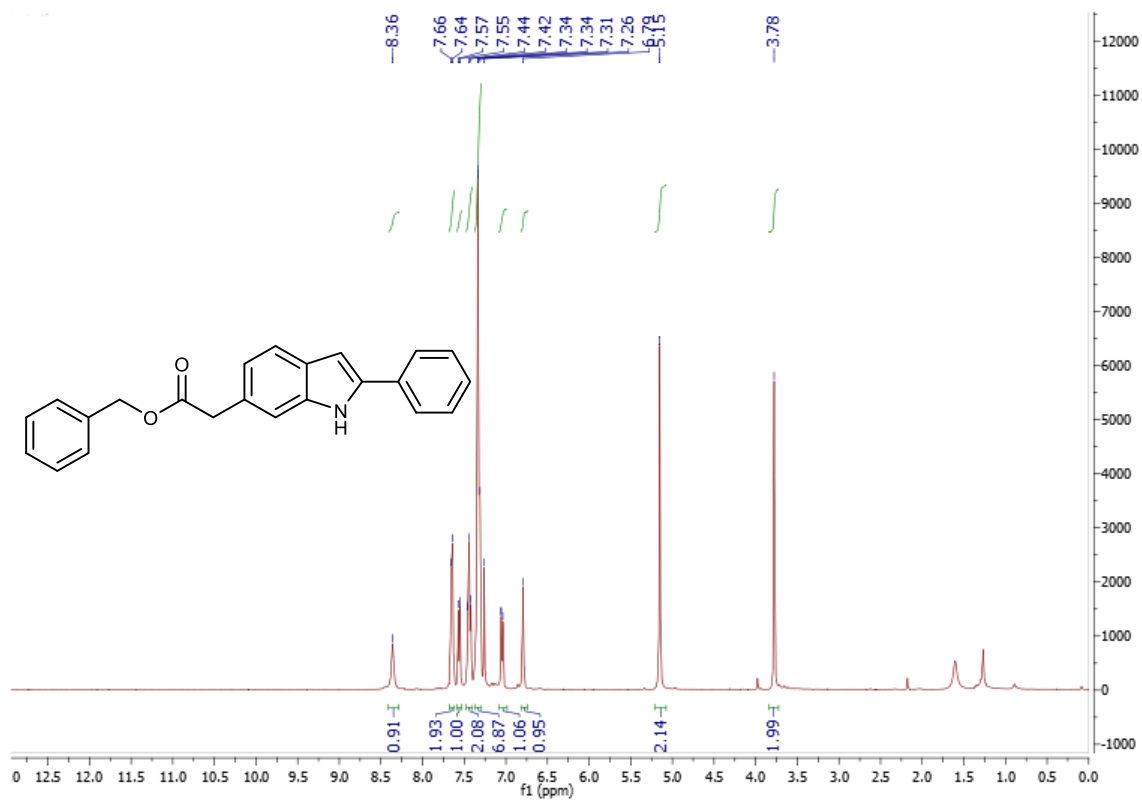
Espectro- 32- Espectro IV de 1-benzil-2-fenil-4-azaindole (7c)



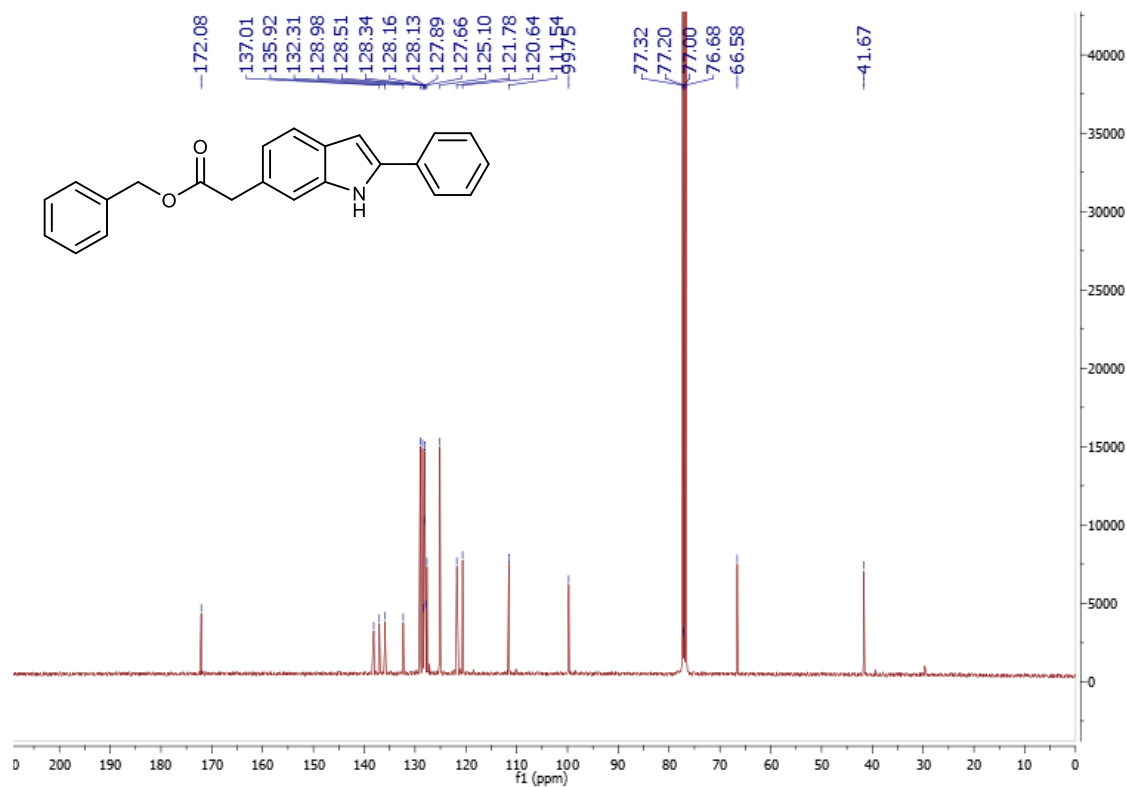
Espectro- 35- Espectro ^1H RMN 2-(2-(4-metilsulfonyl)fenil)-1*H*-indole-6-il) de benzilo (**10d**)



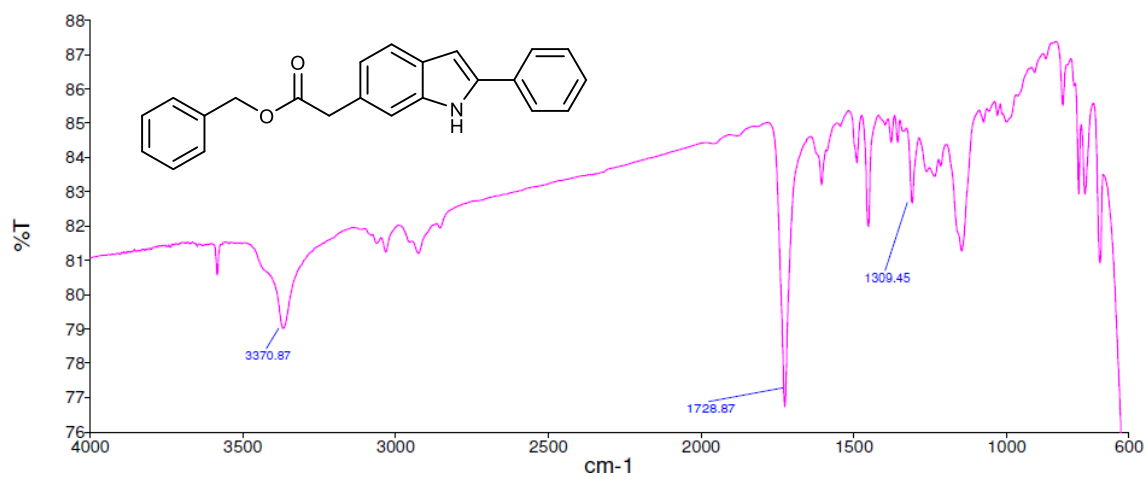
Espectro- 34- Espectro ^{13}C RMN 2-(2-(4-metilsulfonyl)fenil)-1*H*-indole-6-il) de benzilo (**10d**)



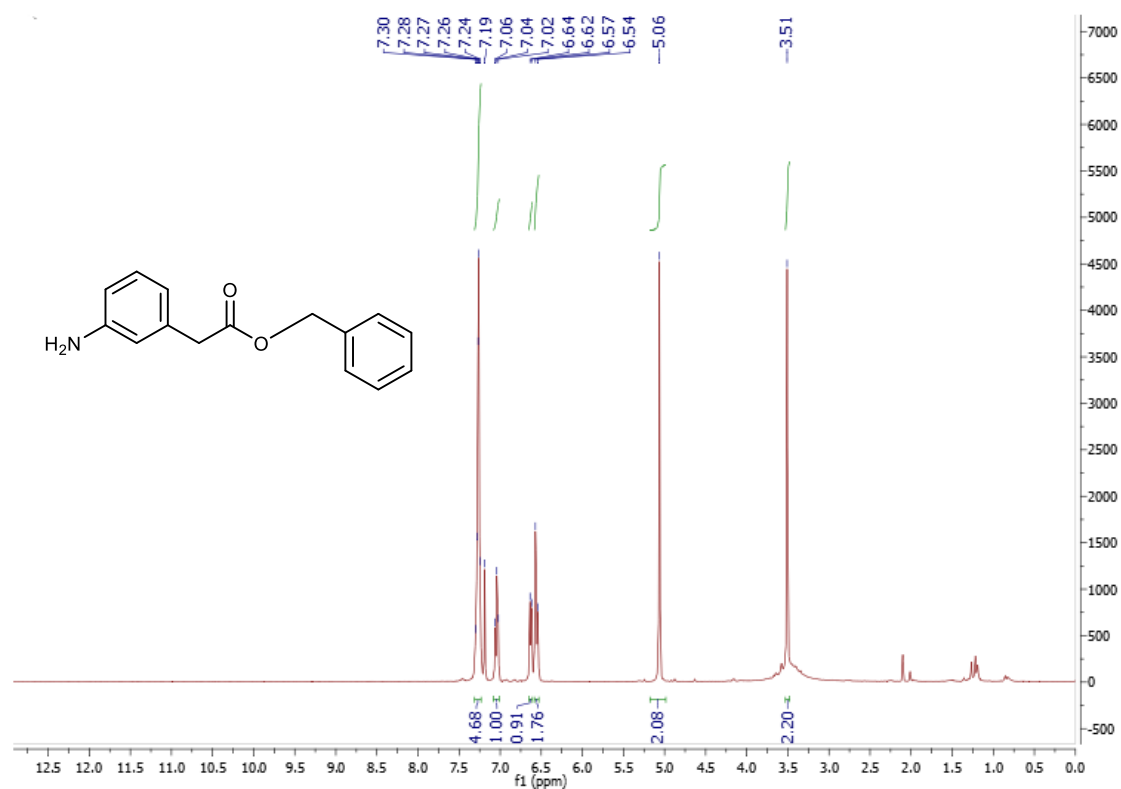
Espectro- 36- Espectro ¹H RMN 2-(2-fenil)-1*H*-indole-6-il) de benzilo (**10c**)



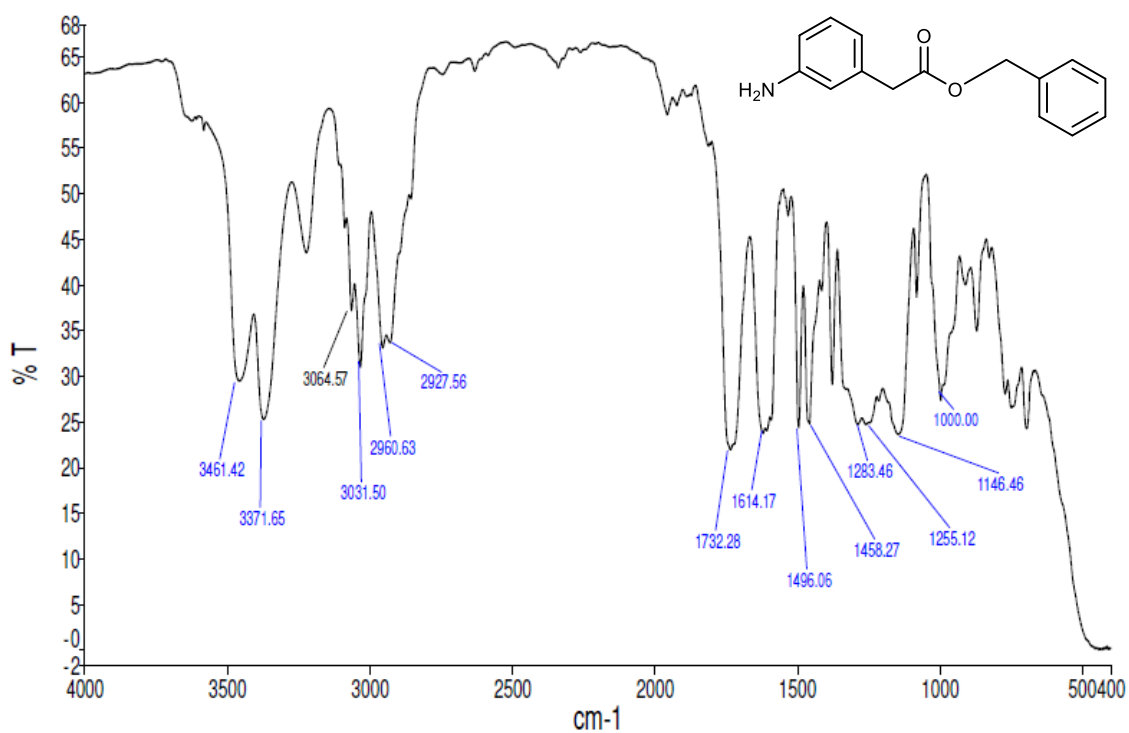
Espectro- 37- Espectro ¹³C RMN 2-(2-fenil)-1*H*-indole-6-il) de benzilo (**10c**)



Espectro- 38- Espectro IV 2-(2-fenil)-1*H*-indole-6-il) de benzilo (**10c**)



Espectro- 40- Espectro ¹H RMN 2-(3-aminofenil) de benzilo (**8b**)



Espectro- 39- Espectro IV 2-(3-aminofenil) de benzilo (**8b**)